

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ESTUDO RETROSPETIVO DA EFICÁCIA E EFEITOS ADVERSOS DA ADMINISTRAÇÃO
INTRAVESICAL DE CARBOPLATINA ASSOCIADA A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTERÓIDES EM CANÍDEOS COM CARCINOMA DO UROTÉLIO DA BEXIGA

INÊS COSTA RODRIGUES

ORIENTADORA:
DOUTORA BERTA MARIA FERNANDES
FERREIRA SÃO BRAZ

COORIENTADOR:
DR. GONÇALO EDUARDO VÍTOR VICENTE

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ESTUDO RETROSPETIVO DA EFICÁCIA E EFEITOS ADVERSOS DA ADMINISTRAÇÃO
INTRAVESICAL DE CARBOPLATINA ASSOCIADA A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTERÓIDES EM CANÍDEOS COM CARCINOMA DO UROTÉLIO DA BEXIGA

INÊS COSTA RODRIGUES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

DOUTORA MARIA DA CONCEIÇÃO DA
CUNHA E VASCONCELOS PELETEIRO

VOGAIS:

DOUTORA ANABELA DE SOUSA SANTOS
DA SILVA MOREIRA

DOUTORA BERTA MARIA FERNANDES
FERREIRA SÃO BRAZ

ORIENTADORA:

DOUTORA BERTA MARIA FERNANDES
FERREIRA SÃO BRAZ

COORIENTADOR:

DR. GONÇALO EDUARDO VÍTOR VICENTE

2020

Anexo 3 – DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome:

Título da Tese ou Dissertação:

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas):

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento:

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

☐ Clínica

☐ Produção Animal e Segurança Alimentar

☐ Morfologia e Função

☐ Sanidade Animal

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☐ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três, retirando as que não interessam):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, ____ de _____ de 20__

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: _____

Para a minha avó Bibi

AGRADECIMENTOS

À minha querida Avó Bibi que não ficou cá tempo suficiente para ver as netas graduarem-se. À mãe, ao pai e ao mano que tanto aturaram as inconstantes mudanças de humor, as frustrações com os avanços pequenos, as crises de identidade e todas as grandes dúvidas que este trabalho escrito acarreta consigo. Um obrigado eterno por nunca me terem deixado sozinha. Eu amo-vos do fundo do coração.

À minha Maria, minha amiga, minha consciência, meu eu, por todo o infinito companheirismo. És, sem dúvida, a minha pessoa preferida do planeta Terra.

Ao adorável Gonçalo e à admirável Professora Berta por terem aceitado aturar-me e instruir-me ao longo deste processo. Por serem aquele mastro grande que teima em não quebrar quando a grande tempestade deflagra no mar. Não podia ter tido melhores padrinhos.

Ao incansável Professor Telmo por todas as horas que despendeu a ajudar-me, mesmo quando todas as bases da estatística me faltavam.

Ao querido Doutor Rui por me ter cedido tão gentilmente as imagens ecográficas.

À incrível Madalena pelos fantásticos desenhos e pela maravilhosa pessoa que é.

À inconcebível Joana pelos também ensinamentos estatísticos e pela grandiosa força da Natureza que é.

Acima de tudo e apesar do pior ano da minha curta existência, a todos os amigos. Aqueles que ouviram as mesmas queixas vezes sem conta e que nunca se cansaram de repetir que iria ficar tudo bem. Aqueles que viram a Inês alegre ir embora e mesmo assim ficaram, sem nunca perder a esperança de que ela voltaria um dia. Aqueles que estiveram lá nas horas de vazio, tristeza e escuridão. Ao Rodrigo, ao outro Rodrigo, ao Mateus, ao Gui, ao Cunha, ao Fefi, ao Telmo, ao Fábio, ao João Maria, ao Mexi, à Antonieta, à Magali, à Maria Francisca, à Élia, à Ticha, à Maggie por todas as palavras, abraços e lencinhos para as lágrimas derramadas.

Ao Pedro Ruivo e à Catarina Barros pelo precioso auxílio na obtenção do canudo. Nunca vos disse, mas tenho o maior orgulho do mundo nos dois. Quando for grande, espero ser como vocês.

À sexy Mariana Abreu porque serás sempre a minha eterna pessoa da faculdade e só tenho pena de não termos cometido mais loucuras por aí.

Tenho muita sorte nesta vida. Por vos ter conhecido e por me terem acompanhado.

A toda a malta de Oncologia dos bichinhos que me reconhece como possível futura colega e dispensou todos os segundos solicitados a ajudar-me com prontidão. Que este mundo tão lindo nunca pare de crescer nas nossas mãos.

Ao meu puto G por ser o melhor rafeiro que este mundo já viu. A ver se para o ano embarcamos numa aventura para outra morada.

À Uva pequenina por me lembrar todos os dias que o universo dos amiguinhos de quatro patas foi a escolha mais acertada desta vida.

ESTUDO RETROSPETIVO DA EFICÁCIA E EFEITOS ADVERSOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVESICAL DE CARBOPLATINA ASSOCIADA A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES EM CANÍDEOS COM CARCINOMA DO UROTÉLIO DA BEXIGA

RESUMO

Atualmente, o carcinoma do urotélio (CU) corresponde a cerca de 1 a 2% de todos os tipos de neoplasia que afetam os canídeos. Apesar desta baixa incidência, no momento do diagnóstico, 20 a 37% das neoplasias já apresentam metástases, 58% apresenta um caráter difuso e 60% apresentam-se localizados no trígono, factos estes que dificultam a sua remoção cirúrgica. Para além da cirurgia, a quimioterapia apresenta-se como uma das melhores opções terapêuticas. Uma vez que os canídeos se apresentam como um modelo para o CU humano, é importante que a investigação continue para que seja possível atribuir ao Homem e aos animais maior qualidade de vida e por mais tempo.

Em Medicina Humana a quimioterapia intravesical está já bastante vulgarizada. Contudo, em Medicina Veterinária são poucos os estudos que avaliaram esta terapêutica no tratamento de CU. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta tumoral de CU à terapêutica com administração intravesical de carboplatina associada a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

No estudo retrospectivo foram incluídos dez canídeos com CU confirmado por citologia e/ou histopatologia. A administração intravesical de carboplatina (300mg/m²) foi efetuada a cada três semanas, concomitantemente com a administração diária de AINE.

Observou-se uma resposta completa (RC) - regressão de todas as massas mensuráveis à ecografia - em quatro dos dez canídeos incluídos no estudo e resposta parcial (RP) - $\geq 30\%$ de diminuição na soma dos tamanhos das massas mensuráveis à ecografia e não aparecimento de novas massas - em um. O tempo mediano de sobrevida (TMS) não foi calculado, uma vez que 60% dos animais se encontravam vivos à data de término do estudo. Todavia, o tempo de sobrevida (TS) variou entre os 130 e os 998 dias.

O tamanho reduzido da amostra impossibilitou a obtenção de resultados mais robustos necessários à validação deste protocolo terapêutico como opção de tratamento de canídeos com CU. Contudo, e em face a uma taxa de resposta (TR) de 50%, este protocolo apresenta-se como uma opção a considerar no tratamento de canídeos com CU, não excluindo a necessidade de novos estudos com amostras maiores, bem como possíveis ajustes na posologia.

PALAVRAS-CHAVE: canídeo; carboplatina; carcinoma do urotélio (CU); intravesical; taxa de resposta (TR)

RETROSPECTIVE STUDY ON THE EFFICACY AND ADVERSE EFFECTS OF INTRAVESICAL CARBOPLATIN ADMINISTRATION ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN DOGS WITH BLADDER UROTHELIAL CARCINOMA

ABSTRACT

Currently, urothelial carcinoma (UC) corresponds to 1 to 2% of all types of neoplasia affecting dogs. Despite this low incidence, at the time of diagnosis, 20 to 37% of neoplasms already present metastasis, 58% are of diffuse nature and 60% are located in the trigone. The aforementioned facts hinder their surgical removal and chemotherapy becomes one of the best therapeutic options. With dogs being a model for human UC, it is highly important that the investigation continues in order to ensure both humans and animals, a longer survival with good quality of life.

In Human Medicine, intravesical chemotherapy is already quite common. However, in Veterinary Medicine there is little research on this therapy for the treatment of UC. Therefore, the objective of this study was to evaluate the UC response to the intravesical administration of carboplatin and a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) based therapy.

This retrospective study included ten dogs with UC confirmed either by cytology or histopathology. The intravesical administration of carboplatin (300mg/m²) was performed every three weeks, concomitantly with the daily administration of NSAID.

It was possible to observe a complete response (CR) - disappearance of all target lesions - in four of the ten dogs included in the study and a partial response (PR) - at least 30% reduction in the sum of diameters of target lesions - in one of them. The median survival time (MST) was not calculated since 60% of the animals were still alive by the end of the study. However, the survival time (ST) ranged from 130 to 998 days.

The small size of the sample did not provide necessary data for the validation of this protocol as a therapeutic option for dogs with UC. However, with a response rate (RR) of 50%, this protocol seems to be a viable alternative for the treatment of dogs with UC. Further research with higher numbers of diseased dogs and possibly drug dosage adjustments should be undertaken.

KEYWORDS: dogs; carboplatin; urothelial carcinoma (UC); intravesical; response rate (RR)

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ÍNDICE GERAL.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
ÍNDICE DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
1. DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1. INTRODUÇÃO.....	5
2.2. ETIOLOGIA E FACTORES DE RISCO.....	7
2.3. SINAIS CLÍNICOS.....	8
2.4. DIAGNÓSTICO.....	8
2.4.1. URINANÁLISE E UROCULTURA.....	8
2.4.2. <i>VETERINARY BLADDER TUMOUR ANTIGEN - V-TBA</i>	9
2.4.3. IMAGIOLOGIA.....	9
2.4.4. CITOLOGIA E HISTOPATOLOGIA.....	10
2.5. ESTADIAMENTO.....	11
2.6. TRATAMENTO.....	12
2.6.1. CIRURGIA.....	12
2.6.2. ABLAÇÃO A LASER E TERAPIA FOTODINÂMICA.....	13
2.6.3. RADIOTERAPIA.....	14
2.6.4. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA.....	15
2.6.4.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs).....	15
2.6.4.2. QUIMIOTERAPIA DE ALTA DOSE.....	17

2.6.4.2.1. QUIMIOTERAPIA DE FÁRMACO ÚNICO	17
2.6.4.2.2. QUIMIOTERAPIA DE FÁRMACOS MÚLTIPLOS	19
2.6.4.2.3. QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL.....	19
2.6.4.3 QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA.....	20
2.6.4.4. ASSOCIAÇÃO DE AINE COM QUIMIOTERÁPICO	20
2.6.4.5. OUTRAS TERAPÊUTICAS MÉDICAS INOVADORAS	23
2.7. PROGNÓSTICO	24
3. ESTUDO RETROSPETIVO DA EFICÁCIA E EFEITOS ADVERSOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVESICAL DE CARBOPLATINA ASSOCIADA A ANTI- INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES EM CANÍDEOS COM CARCINOMA DO UROTÉLIO DA BEXIGA.....	25
3.1. OBJETIVO	25
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	26
3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
3.2.3. APRESENTAÇÃO TUMORAL E ESTADIAMENTO	27
3.2.4. TRATAMENTO	28
3.2.4.1. AINE	29
3.2.4.2. CARBOPLATINA	29
3.2.5. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA.....	29
3.2.6. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS	31
3.3. RESULTADOS.....	31
3.3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	31
3.3.2. CARACTERIZAÇÃO TUMORAL E ESTADIAMENTO.....	32
3.3.3. CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL.....	33
3.3.4. CARACTERIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS.....	35
3.3.5. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	35
3.4. DISCUSSÃO	37
3.5. CONCLUSÃO	40
4. BIBLIOGRAFIA	42

5. ANEXO 1 - Protocolos de quimioterapia utilizados no tratamento de canídeos com CU, adaptado de Henry (2007), Fulkerson e Knapp (2019)	48
6. ANEXO 2 - Ficha de medição tumoral, transcrito de Nguyen et al. (2013)	50
7. ANEXO 3 - Efeitos adversos secundários à quimioterapia registados ao longo deste estudo, adaptado do VCOG – CTCAE (v 1.1) (2011)	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração de uma bexiga saudável (livre de CU), original.....	27
Figura 2 - Ilustração de CU no pólo cranial, original.....	27
Figura 3 - Ilustração de CU na zona média, original.....	27
Figura 4 - Ilustração de CU no pólo caudal, original.....	27
Figura 5 - Ilustração de CU no trígono, original.....	27
Figura 6 - Ilustração de CU difuso, original.....	27
Figura 7 - Ilustração de CU envolvendo a uretra, original.....	28
Figura 8 - Imagem ecográfica ilustrativa da medição do eixo maior da massa vesical, gentilmente cedida pelo Dr. Rui Lemos Ferreira.....	29
Figuras 9 e 10 - Imagens ecográficas ilustrativas da medição a três dimensões (altura, largura e comprimento) da massa vesical, gentilmente cedidas pelo Dr. Rui Lemos Ferreira.....	30

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tipo de resposta biológica verificada após administração intravesical de carboplatina para o tratamento de canídeos com CU	34
Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier ilustrativa da sobrevivência dos canídeos sujeitos à administração intravesical de carboplatina associada a AINE para o tratamento de CU	36

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Semelhanças e diferenças entre o CU canino e o humano adaptado de Knapp, Glickman, DeNicola, et al. (2000)	6
Tabela 2 - Classificação Histológica dos Carcinomas Uroteliais em Animais (Meuten 2017)	11
Tabela 3 - Estadiamento de CU de acordo com a Classificação Tumor-Linfonodos-Metástases, adaptado de Owen (1980)	12
Tabela 4 - Caracterização da resposta ao tratamento, de acordo com as normas cRECIST (v1.0), do VCOG, adaptado de Nguyen et al. (2013)	30
Tabela 5 - Características dos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para tratamento de CU	31
Tabela 6 - Dados estatísticos relativos ao peso (em kg) e à idade (em anos) dos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para tratamento de CU	32
Tabela 7 - Características tumorais e estadiamento dos animais submetidos à administração intravesical de carboplatina para o tratamento de CU	32
Tabela 8 - Diferenças relativas ao AINE, cirurgia e número de sessões efetuadas nos cães submetidos à administração intravesical de carboplatina para o tratamento de CU	33
Tabela 9 - Respostas dos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para o tratamento de CU	34
Tabela 10 - Efeitos adversos identificados nos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para tratamento de CU	35

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-Inflamatório Não Esteroide

AMC – Amoxicilina e Ácido Clavulânico

COX – Ciclooxigenase

cRECIST - Canine Response Evaluation Criteria for Solid Tumors in Dogs

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

DE – Doenças Estável

DP – Doença Progressiva

FeLV – Vírus da Leucemia Felina

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina

GI - Gastrointestinal

HEVFMV – Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária

IA – Administração Intra-arterial

ITU – Infecção do Trato Urinário

IV – Administração Intravenosa

LITE-RT - Laparoscopically Implanted Tissue Expander Radiotherapy

LMN – Limite Mínimo Normal

MIMV – Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

NPP – Nutrição Parenteral Parcial

NPT – Nutrição Parenteral Total

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina

PAF – Punção por Agulha Fina

PO – *per os*

q1sem – Semanalmente

q21d – De 21 em 21 dias

q2sem – Quinzenalmente

q3sem – De três em três semanas

q4sem – De quatro em quatro semanas

RC – Resposta Completa

RM – Ressonância Magnética

RP – Resposta Parcial

SC – Administração Subcutânea

SID – Uma vez ao dia

SRD – Sem Raça Definida

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TMS – Tempo Mediano de Sobrevida

TNM - Tumor - Lymph Node – Metastasis

TR – Taxa de Resposta

TS – Tempo de Sobrevida

UIDI – Unidade de Isolamento de Doenças Infeciosas

VCOG - Veterinary Cooperative Oncology Group

V-TBA - Veterinary Bladder Tumour Antigen

1. DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV), teve lugar em Lisboa, no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HEVFMV), tendo tido a duração de 6 meses, com início a 17 de setembro de 2018 e término a 17 de março de 2019, o que fez um total de 1160 horas.

O estágio decorreu na área de animais de companhia com especial ênfase na área de Oncologia Veterinária, sendo que foram ainda presenciadas algumas consultas em clínica de animais exóticos, assim como realizados alguns procedimentos em animais destas espécies (cateterização venosa em ave, remoção de pontos palpebrais em coelho, administração subcutânea de fármacos em coelho, entre outras).

Durante o período de estágio a aluna foi alocada sob um regime de rotatividade nos diversos serviços do HEVFMV: Cirurgia, Dermatologia, Ecografia, Imagiologia (Raio-X e TAC – Tomografia Axial Computorizada), Internamento, Medicina Interna, Medicina Geral, Oftalmologia, Oncologia e Unidade de Doenças Infectocontagiosas.

No serviço de cirurgia a aluna teve a oportunidade de auxiliar nos processos cirúrgicos em curso, participando na receção dos animais, na avaliação pré-cirúrgica (realização de exame físico geral e medição da pressão arterial), na preparação dos animais (cateterização intravenosa, intubação endotraqueal, tricotomia, desinfeção e limpeza do campo cirúrgico, administração da pré-medicação e indução anestésica) e na preparação do material cirúrgico e dos aparelhos de monitorização anestésica (elétrodos de ECG - eletrocardiograma, capnógrafo, medidor de pressão arterial e pulsoxímetro).

Auxiliou na monitorização anestésica como anestesista, na abertura do material cirúrgico como cirurgião circulante e durante a cirurgia como cirurgião ajudante. Por fim, no recobro desta, efetuando as monitorizações e prestando os cuidados pós-cirúrgicos requeridos (manutenção da temperatura, reversão anestésica e manejo da dor). A aluna teve ainda a oportunidade de realizar orquiectomias eletivas em canídeos e felídeos sob supervisão do grupo clínico de serviço. As cirurgias observadas durante o estágio foram variadíssimas e numerosas, entre elas, ovariectomias eletivas (canídeos e felídeos) e devido a piómetras (maioritariamente em canídeos), orquiectomias eletivas (canídeos e felídeos) ou por nódulos testiculares no caso dos canídeos, resolução de torções gástricas, cistotomias para remoção de cálculos vesicais, resolução de hérnias perineais, remoção de corpos estranhos lineares por gastrotomia e/ou enterotomia, enucleações por trauma, cirurgias de resolução de cataratas uni e bilaterais, cirurgias para resolução de entrópion, destarizações e múltiplas cirurgias oncológicas (remoção de diferentes tipos de tumores,

nomeadamente mastocitomas cutâneos por nodulectomia, mastectomias regionais e totais, adrenalectomias, esplenectomias, enucleações, ablações de condutos auditivos, amputações de dígitos e membros, realização de biópsias de osso, bem como de outras lesões - orais e cutâneas - , assim como biópsias de linfonodos para estadiamento ou confirmação de processos tumorais em curso, nomeadamente linfoma).

No serviço de Dermatologia a aluna teve a oportunidade de auxiliar em procedimentos dermatológicos, nomeadamente na realização de punções de agulha fina e punções aspirativas de agulha fina (respetivamente PAF e PAAF) de lesões cutâneas, tricogramas, utilização da lâmpada de Wood para pesquisa de dermatófitos e observação e análise de esfregaços ao microscópio ótico.

No serviço de Ecografia, a aluna teve a oportunidade de assistir a ecografias abdominais e cardíacas, ecografias a massas de origem desconhecida, a articulações e a vasos para despiste de tromboembolismo, participando na interpretação dos exames e na elaboração dos relatórios dos mesmos. No âmbito da área de Oncologia foi ainda presenciada a administração ecoguiada de triancinolona em lipomas que não apresentavam resolução cirúrgica viável. A aluna teve ainda a oportunidade de realizar cistocenteses e drenagens torácicas e abdominais ecoguiadas.

No serviço de Imagiologia, a aluna teve a oportunidade de auxiliar no posicionamento, contenção e sedação (quando necessária) dos animais sujeitos à realização de Raio-X e TAC, bem como participar na interpretação dos exames e na elaboração dos relatórios dos mesmos.

No serviço de Internamento a aluna foi alocada em turnos diurnos e noturnos, ambos de 12h. As tarefas realizadas prenderam-se com a prestação de cuidados de higiene e alimentação aos animais do serviço; realização de exames físicos; passeio dos animais; preparação e administração de medicação parentérica, oral ou tópica; colocação e troca de cateteres endovenosos; montagem de sistemas de fluidoterapia e cálculo de taxas de fluidoterapia; algaliação de canídeos e gatos; medição da pressão arterial; colheita de sangue para análises laboratoriais, assim como hemogramas, provas bioquímicas e provas de coagulação; medição da glicémia, colheita de urina por algaliação ou cistocentese para análise de urina tipo II e sedimento urinário; limpeza e desinfeção de feridas; colocação de pensos; monitorização dos animais aquando transfusão sanguínea.

Este último serviço permitiu à aluna desenvolver as suas capacidades de interajuda e companheirismo, visto que o trabalho em equipa era priorizado face ao trabalho individual. É ainda de extrema importância mencionar a ronda clínica que decorria todas as manhãs no serviço de internamento do HEVFMV. Esta atividade baseava-se na discussão clínica dos casos dos animais internados com vista na seleção da abordagem diagnóstica e/ou

terapêutica mais indicada a cada situação. Mais uma vez, o trabalho em equipa era priorizado visto que desta atividade fazia parte todo o corpo clínico hospitalar escalonado nesse dia.

No serviço de Medicina Interna a aluna teve a oportunidade de assistir a consultas essencialmente no âmbito da Endocrinologia, colaborando com o médico-veterinário na pesagem, realização de exame físico, colheita de amostras sanguíneas e de urina, tal como auxiliando no preenchimento das requisições exigidas para as mesmas.

No serviço de Medicina Geral a aluna teve a oportunidade de assistir a consultas com marcação (maioria consultas de seguimento ou de vacinação) e consultas sem marcação, auxiliando neste serviço na realização da anamnese, lista de diagnósticos diferenciais, escolha dos métodos de diagnóstico a realizar e escolha da terapêutica a instituir.

No serviço de Oftalmologia, como já foi referido anteriormente, a aluna teve a oportunidade de participar em várias cirurgias oculares como cirurgiã assistente. No âmbito das consultas da área, a aluna teve ainda a oportunidade de realizar todos os testes que constituem o exame oftalmológico a animais de companhia: avaliação dos reflexos; realização do teste de Schirmer; medição da pressão intraocular; exame do fundo do olho e realização do teste da fluoresceína.

No serviço de Oncologia, e tendo a aluna demonstrado especial interesse pelo mesmo, as horas despendidas constituíram aproximadamente metade das horas totais contabilizadas no estágio. A aluna teve a oportunidade de assistir a consultas da área, tendo sido fundamentais as técnicas de comunicação desenvolvidas, visto esta ser uma das áreas mais exigentes no que respeita à comunicação do prognóstico aos detentores dos animais. A aluna teve ainda a oportunidade de participar em sessões de quimioterapia semanais (terças e quintas-feiras) que incluíam a receção dos animais, pesagem, colocação de cateteres endovenosos, colheita de sangue para análises sanguíneas, realização das mesmas recorrendo aos aparelhos especializados existentes no Laboratório de Análises Clínicas Prof. Dr. Braço Forte Júnior, acompanhamento da administração dos fármacos e monitorização dos animais durante todo o procedimento. As cirurgias oncológicas assistidas pela aluna decorreram quando a mesma esteve alocada no serviço de cirurgia, como anteriormente descrito.

Na Unidade de Isolamento de Doenças Infeciosas (UIDI) do HEVFMV a aluna teve a oportunidade de pôr em prática os conceitos referentes a proteção individual e ambiental contra agentes de carácter zoonótico ou agentes que, não sendo zoonóticos, possuíam elevada facilidade de transmissão entre indivíduos da mesma espécie. A aluna teve a oportunidade de participar em todos os procedimentos anteriormente descritos para o serviço de Internamento, sendo que neste serviço a utilização de equipamento de proteção individual (bata, máscara, toca, luvas e proteções de calçado) era obrigatória. Entre outras enfermidades foram prestados cuidados médicos a animais portadores do agente da sarna sarcóptica,

animais infetados por leptospira, animais infetados por bactérias multirresistentes, felídeos infetados com o vírus da imunodeficiência felina (*FIV*) e com o vírus da leucemia felina (*FeLV*) e canídeos infetados com parvovirus.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. INTRODUÇÃO

O carcinoma urotelial (CU), como o próprio nome indica, tem origem no urotélio que cobre a área dos cálices renais, pelve renal, ureteres, bexiga e parte da uretra. O CU é também conhecido por carcinoma das células de transição, apesar do termo urotelial ser preferencial visto refletir diretamente a origem desta neoplasia no urotélio (Meuten 2017).

Daqui em diante, e apesar do carcinoma urotelial poder afetar outras estruturas do aparelho urinário para além da bexiga, cada vez que for feita a referência a CU, a autora estará apenas a referir a localização vesical do mesmo. Sempre que este pressuposto não se verifique, será prontamente mencionado.

De todos os carcinomas que afetam a bexiga dos canídeos, o CU é o mais prevalente - cerca de 88% (Rocha et al. 2000). No entanto, os CU constituem apenas 1 a 2% de todas as neoplasias que ocorrem em canídeos (Hayes 1976; Knapp et al. 2014).

Apesar dos canídeos apresentarem uma baixa prevalência de CU, ao momento de diagnóstico 20% (Knapp, Glickman, DeNicola, et al. 2000) a 37% (Norris et al. 1992) já apresentam metástases. Norris et al. (1992) concluem ainda que, apesar de apenas 37% evidenciarem sinais clínicos de metastização, na realidade, à necrópsia, 48% já apresentam metástases nos linfonodos regionais e 51% já apresentam metástases disseminadas à distância.

Cerca de 60% dos tumores primários estão localizados no trígono vesical (Budreckis et al. 2015), o que torna extremamente difícil a sua remoção cirúrgica e conduz comumente a obstrução parcial ou total do trato urinário (Henry 2003). Para além disso, a apresentação tumoral de carácter difuso, é também a mais frequente (58%) o que dificulta ainda mais a sua extirpação (Budreckis et al. 2015).

No Homem, o cancro vesical é cerca de três vezes mais comum em homens do que em mulheres (Bertino 2002), ao contrário do que aparentemente se verifica em Medicina Veterinária. No entanto, os CU constituem, também, cerca de 90% das neoplasias que afetam a bexiga (Bertino 2002), tal como relatado nos canídeos.

Devido à crescente consciencialização da população para o desenvolvimento de afeções oncológicas e ao consequente rastreio, os CU classificados como invasivos no momento do diagnóstico, são em menor número quando comparados aos dos canídeos (Poirier et al. 2004).

Em Medicina Humana, as opções terapêuticas para CU são também variadas e encontram-se bem documentadas, surgindo com elevada frequência inovações nesta área. Assim, os doentes com CU podem realizar radioterapia: externa, intraoperativa ou através de

implantes; quimioterapia com recurso a múltiplos protocolos e citotóxicos diferenciados; imunoterapia com bacilos de *Calmette-Guérin* (BCG); cirurgia (como cistectomias parciais, linfadenectomias, prostatectomias, etc.), normalmente associada a alguma das opções anteriores (Bertino 2002). O protocolo terapêutico para cada paciente é eleito em função dos fatores inerentes ao estadiamento, caracterização histopatológica e localização do CU (Poirier et al. 2004). Atualmente, devido às grandes semelhanças existentes entre o CU canino e o humano (Dhawan et al. 2010), os canídeos são um dos principais modelos para o aperfeiçoamento de métodos de diagnóstico e protocolos terapêuticos de combate ao CU (Mutsaers et al. 2003). Na Tabela 1 apresentam-se algumas dessas semelhanças e duas importantes diferenças.

Tabela 1 - Semelhanças e diferenças entre o CU canino e o humano adaptado de Knapp, Glickman, DeNicola, et al. (2000)

Semelhanças		
	Cão	Homem
Frequência global da neoplasia	1 – 2%	2%
Ocorrência	Aumento da prevalência em centros de referência universitários	Aumento de 0,7% na incidência anual
Idade ao diagnóstico	11 anos (equivalem aos 60 anos de um humano)	65 anos
Histopatologia	CU invasivo de grau intermédio a grave (>90% de grau 2 e 3)	CU invasivo de grau intermédio a grave (70% de grau 2 e 3)
Sinais clínicos	Hematúria, disúria, ITU comumente; dor óssea pouco frequente	Hematúria, ITU comumente; dor óssea menos comum
% metástases ao diagnóstico	20 – 37%	5 – 20%
Localização das metástases	Mais comumente nos linfonodos regionais e pulmões	Mais comumente nos linfonodos regionais e pulmões
Estadio TNM	Estadio TNM avançado, associado com menor sobrevivência	Estadio TNM avançado, associado com menor sobrevivência
Diferenças		
	Cão	Homem
Macho : Fêmea	0,5 : 1	2,8 : 1
Localização tumoral	Maioria no trígono	Parede Lateral (37%), parede caudal (18%); trígono e colo (23%); outros locais (22%)

*ITU = Infecção do Trato Urinário; *TNM* = *Tumor – Lymph Node – Metastasis*

2.2. ETIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

A etiologia do CU é, como em qualquer outra afeção neoplásica, multifatorial.

Na etiologia ou génese do CU em canídeos são fatores de risco a obesidade (Glickman et al. 1989), a exposição a pesticidas (Raghavan et al. 2004), como herbicidas (Glickman et al. 2004) e inseticidas (Glickman et al. 1989), e a terapêutica com ciclofosfamida (Knapp, Glickman, DeNicola, et al. 2000; Mutsaers et al. 2003).

Existe, desde sempre, alguma controvérsia entre especialistas quanto à predisposição de género para o desenvolvimento de CU. Estudos mais antigos demonstram maior predisposição das fêmeas, apresentando rácios fêmea : macho de 6,5:1 (Moore et al. 1990) em CU de uretra e bexiga e de 1,95:1 (Norris et al. 1992) ou 2,5:1 (Chun et al. 1997) em CU de bexiga. Estudos mais recentes apresentam rácios fêmea : macho de 1,7:1 (Knapp, Glickman, DeNicola, et al. 2000) ou contabilizando > 50% fêmeas (Boria et al. 2005). A razão desta distribuição é meramente especulativa. Poderá ser justificada pela frequente necessidade de marcação territorial dos canídeos machos que, por sua vez, proporciona um menor tempo de contacto da urina e das substâncias carcinogénicas nela presentes com o epitélio da parede vesical (Hayes 1976; Mutsaers et al. 2003) ou ainda pela presença de maior gordura corporal nas fêmeas, o que por sua vez faz com que estas apresentem também maior quantidade de substâncias carcinogénicas ambientais, já que estas se depositam no tecido adiposo (Glickman et al. 1989).

Os machos e as fêmeas castrados apresentam risco acrescido de desenvolvimento de CU quando comparados com animais não castrados (Knapp, Glickman, DeNicola, et al. 2000).

O CU é claramente uma doença de canídeos idosos. A mediana de idade dos canídeos afetados foi estabelecida como sendo onze anos em CU da uretra e/ou bexiga (Moore et al. 1990; Henry et al. 2003; Boria et al. 2005; Upton et al. 2006).

A predisposição de algumas raças é conhecida e o *Scottish Terrier* encontra-se atualmente no topo dessa lista, contabilizando um risco acrescido de 18 a 21 vezes em relação ao risco de um canídeo de raça indeterminada poder vir a desenvolver CU (Mutsaers et al. 2003; Knapp et al. 2014). A causa para esta predisposição permanece desconhecida, mas assume-se o padrão genético da raça como o grande responsável para tal (Knapp, Glickman, DeNicola, et al. 2000). Outras raças como *Beagles*, *Collies*, *Shetland Sheepdogs* ou outros *Terriers* (*West Highland White Terrier*, *Airedale Terrier*, *Wirehaired Fox Terrier*, *Yorkshire Terrier*) também estão mais predispostas ao desenvolvimento de CU (Norris et al. 1992; Knapp et al. 2014).

Na raça *Scottish Terrier* foi descoberta uma potencial ação preventiva associada ao consumo de certos vegetais. O estudo efetuado revelou que um consumo de três vezes por semana de vegetais (mais concretamente vegetais de cor amarelo-alaranjado e de folha

verde) se encontra inversamente associado ao risco de desenvolvimento de CU (Raghavan et al. 2005).

2.3. SINAIS CLÍNICOS

Entre os sinais clínicos mais comuns de CU destacam-se a hematúria, a polaquiúria e a estrangúria (Fulkerson and Knapp 2015). Os menos frequentes incluem incontinência urinária, poliúria e polidipsia (Norris et al. 1992). Associados à ocorrência de metástases estão descritos outros sinais clínicos. Observou-se dispneia em animais com metástases pulmonares e fraqueza dos membros em animais com metástases ósseas (Norris et al. 1992).

Num estudo retrospectivo, que incluiu um total de 115 canídeos com tumores vesicais e uretrais, Norris et al. (1992) concluíram que, ao exame físico, 70% dos animais apresentava sinais clínicos físicos, quer seja massas palpáveis, quer seja a bexiga patologicamente distendida. A nível de análises sanguíneas, comprovou-se a existência de neutrofilia em 20% (particularmente se ITU concomitante) e anemia em 8% do total de canídeos. Em relação aos parâmetros bioquímicos, observou-se aumento das enzimas hepáticas em 45%, azotémia (13%) e hipercalcémia (5%). Também, em 93% dos animais a urianálise estava alterada, observando-se hematúria, piúria, proteinúria e/ou bacteriúria.

2.4. DIAGNÓSTICO

2.4.1. URIANÁLISE E UROCULTURA

A urianálise estabelece-se como o primeiro teste de diagnóstico geralmente efetuado mediante suspeita de CU ou outras afeções que se possam confundir com esta, como por exemplo cistites banais. Nos resultados da urianálise num animal com CU poderá observar-se hematúria, piúria, bacteriúria e proteinúria (Norris et al. 1992). Estes achados são igualmente compatíveis com diagnóstico de cistite de diferentes etiologias.

Atualmente, sabe-se que os CU estão associados a ITU. Esta relação foi mais profundamente estudada por Budreckis et al. em 2015. Neste estudo retrospectivo que incluiu 85 canídeos com CU, verificou-se que 55% deles apresentava pelo menos uma urocultura positiva durante o período de terapêutica e destes, 25% apresentava já urocultura positiva ao diagnóstico. Contudo, e porque a maioria destes animais se encontrava a realizar quimioterapia, foi concluído serem necessários novos estudos com doentes noutros contextos terapêuticos. A quimioterapia pode ser a principal causa de imunossupressão nestes canídeos, o que, por sua vez, os torna mais suscetíveis a infeções. As fêmeas foram mais frequentemente diagnosticadas com ITU (80%, 40/50) em comparação com os machos (apenas 29%, 10/35). Este facto poderá dever-se ao curto comprimento da uretra que as mesmas apresentam. Os micro-organismos mais frequentemente isolados foram

Staphylococcus spp. (23,9%, 29/121), *Escherichia coli* (19,8%, 24/121) e *Streptococcus spp.* (18,2%, 22/121). Este estudo deveria alertar os clínicos para o possível subdiagnóstico de CU subjacente ao facto de muitos canídeos com ITU concomitante experienciarem uma aparente diminuição na intensidade dos sinais clínicos após a instituição de antibioterapia (Budreckis et al. 2015).

Em 30% dos casos as células tumorais podem ser detetadas na análise de sedimento urinário, mas em sedimentos urinários de ITU em curso podem ser observadas células displásicas muito semelhantes a estas células tumorais (Norris et al. 1992), o que dificulta o diagnóstico citológico.

2.4.2. VETERINARY BLADDER TUMOUR ANTIGEN - V-TBA

O *V-TBA* é considerado o teste de deteção tumoral menos invasivo. A utilização de uma tira de urina permite avaliar a presença de uma glicoproteína complexa na urina de canídeos com CU. Os melhores resultados são obtidos quando as amostras de urina foram colhidas há menos de 48 horas e foram previamente centrifugadas. Este método apresenta uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 78% (Henry, Tyler, et al. 2003), pois falsos positivos podem ocorrer na presença de hematuria, proteinúria e glicosúria. Assim, muitos clínicos declinam o recurso a este teste, já que a maioria dos canídeos com CU apresenta hematuria.

No entanto, o *V-TBA* deverá ser encarado apenas como um teste de deteção e nunca como um teste de diagnóstico definitivo. Um resultado positivo deverá ser avaliado em simultâneo com o quadro clínico do animal e outros exames de diagnóstico que deverão ser efetuados (Henry, Tyler, et al. 2003). A maior contribuição deste teste poderá ser para a deteção precoce de CU, visto que, em canídeos, o diagnóstico do mesmo é frequentemente tardio (Norris et al. 1992; Knapp, Glickman, DeNicola, et al. 2000).

2.4.3. IMAGIOLOGIA

O recurso a exames imagiológicos permite, na grande maioria dos casos, a visualização e medição de massas vesicais. A cistografia (radiografia) de contraste (positivo, negativo ou duplo), a ecografia, a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) são os exames imagiológicos disponíveis para o diagnóstico desta afeção. De todos, sabe-se que a ecografia constitui o método mais económico e que acarreta menos tempo de realização e interpretação. Porém, a distensão da bexiga, assim como a posição do animal durante o exame, são fatores limitantes à medição da massa tumoral neste exame imagiológico. Só com recurso à TAC é que é possível ultrapassar a limitação da distensão vesical. (Naughton et al. 2012).

A ecografia é também utilizada para guiar a cateterização vesical a fim de auxiliar no processo de biópsia (Lamb et al. 1996) e avaliar o tamanho da massa tumoral ao longo do tratamento, apesar da TAC ser o exame imagiológico mais indicado para efetuar essas medições, pois é mais precisa e detalhada, mas é também mais dispendiosa (Naughton et al. 2012). A ecografia permite assim aferir sobre tamanho tumoral, textura (homogênea ou heterogênea), forma (pedunculada ou não pedunculada), envolvimento (da parede vesical, uretra ou próstata) e localização (pólo cranial, trígono ou outras) (Hanazono et al. 2014). É também com recurso a este exame imagiológico e ao Raio-X que muitas vezes é avaliada a presença de metástases, nomeadamente nos linfonodos ilíacos, pulmões, fígado e esqueleto.

2.4.4. CITOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

Apesar da existência de todos os métodos anteriormente descritos, o método padrão, ou *gold-standard*, para o diagnóstico de CU inclui a confirmação citológica e/ou histológica.

As amostras celulares podem ser recolhidas por punção com agulha fina (PAF) ecoguiada, mediante cateterização esfoliativa ou por lavagem vesical para arrastamento de células tumorais (Lamb et al. 1996). As amostras tecidulares são obtidas por biópsia através de cistoscopia (Childress et al. 2011) ou cistectomia (Stone et al. 1996).

A cistoscopia apresenta algumas limitações. A não existência de equipamento e pessoal especializado na maioria dos Centros de Atendimento Médico Veterinário (CAMVs), assim como o tamanho do endoscópio poderá impossibilitar a realização desta técnica em animais com peso inferior a 5 kg. A qualidade das amostras obtidas é suficiente para diagnóstico de CU em 65% dos machos e 96% das fêmeas (Childress et al. 2011). Esta diferença é atribuída ao comprimento da uretra dos machos que dificulta a manipulação do endoscópio.

As biópsias obtidas por cistectomia permitem diagnosticar CU em 100% dos casos. Porém, estão associadas à deiscência da sutura vesical e à disseminação tumoral a outros órgãos da cavidade abdominal (Stone et al. 1996; Childress et al. 2011; Nolan et al. 2015). Em Medicina Veterinária estão descritos três casos de disseminação de CU da bexiga, uretra e próstata associados a PAF (Nyland et al. 2002). As metástases foram detetadas entre dois a oito meses após o procedimento. Os três cães foram submetidos à eutanásia devido ao mau prognóstico que apresentavam. Sabe-se da Medicina Humana que a utilização de agulhas de menor diâmetro (idealmente menor que 1mm/21G) e a redução do número de passagens constituem fatores que poderão auxiliar na redução do risco de disseminação. Devido às frequentes perdas de seguimento e ao estado avançado desta afeção aquando do diagnóstico, pensa-se que o verdadeiro número destes casos esteja subestimado (Nyland et al. 2002). A cateterização apresenta assim vantagem em relação à PAF. Por outro lado, a

cateterização recorrente por suspeita de ITU pode predispor à disseminação de células tumorais pela uretra (Nolan et al. 2015).

A classificação histopatológica dos CU em canídeos tem seguido a classificação utilizada em Medicina Humana, já que desde muito cedo se percebeu que a fisiopatologia do CU em canídeos é muito semelhante à que ocorre no Homem (Patrick et al. 2006). Esta classificação foi definida com base em vários princípios, todos relacionados com a progressão tumoral. São eles o padrão de crescimento, o tipo celular, o grau de diferenciação celular e a profundidade tecidual atingida pelas células tumorais (Valli et al. 1995). Todavia, com o intuito de diminuir os erros decorrentes da classificação com quatro graus (dois baixos e dois altos) utilizada no Homem, sugeriu-se a adaptação desta classificação para uma com apenas dois graus (alto e baixo) e que assim, possibilitasse um maior consenso aquando os patologistas diagnosticam esta neoplasia em animais (Tabela 2). Também o facto de raramente se verem CU de baixo grau em canídeos e felídeos, torna esta modificação preferencial à utilizada no Homem, já que mais frequentemente se diagnosticam CU de baixo grau nesta espécie (Meuten 2017).

Tabela 2 - Classificação Histológica dos Carcinomas Uroteliais em Animais (Meuten 2017)

<u>Carcinoma Urotelial de Baixo Grau</u>	Papilar ou liso; polaridade celular visível; atipia celular baixa a moderada; anormalidades nucleares presentes: núcleos grandes, nucléolos proeminentes e com raras ou sem figuras de mitose; sem invasão.
<u>Carcinoma Urotelial de Alto Grau</u>	Papilar ou liso; perda da polaridade celular; crescimento desorganizado; atipia celular marcada; pleomorfismo nuclear marcado: cromatina condensada e nucléolos proeminentes; figuras de mitose numerosas, algumas anormais; invasão presente – necessário indicar grau de infiltração e se vasos sanguíneos ou linfáticos estão afetados.

2.5. ESTADIAMENTO

O estadiamento de CU em canídeos (Tabela 3) segue a classificação Tumor-Linfonodos-Metástases (TNM) estabelecida em 1980 por L.N. Owen. Este sistema implica a realização de radiografias ao tórax em três planos e radiografias abdominais e/ou ecografia abdominal, assim como TAC para avaliação de metástases, nomeadamente a nível dos linfonodos ilíacos, comumente afetados (Knapp et al. 2014). Sabe-se que os pulmões, fígado, rim, próstata e ossos também são geralmente sede de metástases (Knapp et al. 2014). Estão ainda descritas metástases cutâneas de CU associadas a disseminação hemática, linfática e cirúrgica. Num estudo efetuado com doze canídeos, o aparecimento destas metástases em zonas próximas da vulva sugere ainda uma possível disseminação, por contacto da urina, contendo células carcinogénicas, com a pele (Reed et al. 2013). As metástases da parede

abdominal são também bastante frequentes e estão maioritariamente associadas a processos cirúrgicos, mas também podem desenvolver-se a partir de um CU que atravesse a parede vesical (Higuchi et al. 2013).

O tempo mediano de sobrevida (TMS) está negativamente associado com o estadiamento TNM ($P < 0,001$), (Boria et al. 2005).

Tabela 3 - Estadiamento de CU de acordo com a Classificação Tumor-Linfonodos-Metástases, adaptado de Owen (1980)

<u>T: Tumor Primário</u>	Tis: Carcinoma <i>in situ</i>
	T0: Não evidência de tumor primário
	T1: Tumor papilar superficial
	T2: Tumor invadindo a parede vesical, espessando-a
	T3: Tumor invadindo os órgãos periféricos (próstata, uretra, vagina, ânus)
	O símbolo (m) adicionado a cada T é indicativo de múltiplos tumores
<u>N: Linfonodos Regionais (LnR)</u>	N0: Sem evidência
	N1: Linfonodos regionais envolvidos
	N2: Linfonodos regionais e outros envolvidos
<u>M: Metástases à Distância</u>	M0: Sem evidência
	M1: Metástases à distância identificadas

2.6. TRATAMENTO

2.6.1. CIRURGIA

O carácter multifocal e infiltrativo do CU, aliado à sua localização mais frequente – trígono vesical – torna o recurso à cirurgia menos frequente e eficaz do que seria de esperar (Saulnier-Troff et al. 2008; Marvel et al. 2017)

A cistectomia total é um procedimento pouco comum que não se coloca como opção terapêutica pelas complicações associadas à reimplantação ureteral (Boston and Singh 2014). Em Medicina Veterinária, devido ao estado avançado aquando diagnóstico, as complicações são demasiadas quando avaliado o seu benefício terapêutico (Stone et al. 1988). A cistectomia com anastomose ureterocolónica foi descrita pela primeira vez em Medicina Veterinária por Montgomery et al. em 1987 e por Stone et al. em 1988, encontrando-se associada a várias complicações como hiperamoniémia, acidose metabólica hiperclorémica, urémia e pielonefrite e tempos de sobrevida (TS) inferiores a cinco meses. Os animais que não apresentem metástases registam o maior TMS pós-cistectomia total – 365 dias (Norris et al. 1992).

Em 1991, Schwartz et al. descreveram uma técnica de ileocistoplastia para remoção de massas vesicais e, em 1996, White et al. desenvolveram uma técnica de vaginouretroplastia para remoção de massas confinadas à uretra, entre as quais os CU (White and Gregory 1996). Contudo, nenhuma destas técnicas é elegível para o tratamento de CU do trígono vesical - a região geralmente mais afetada (Mutsaers et al. 2003). Existem relatos de uma técnica cirúrgica para ressecção de tumores envolvendo o trígono e região da uretra. Num deles, um dos tumores removidos era um CU. O canídeo em questão foi, todavia, submetido à eutanásia devido ao desenvolvimento de uma metástase na parede abdominal seis meses após a cirurgia (Saulnier-Troff et al. 2008).

A cistectomia parcial foi também relatada por Stone et al. (1996). Dez dos onze tumores extirpados eram CU. Entre as complicações associadas, os autores depararam-se com polaquiúria devido à diminuição do lúmen vesical (40-70% da parede vesical foi excisada); deiscência da sutura vesical relacionada com a insensibilidade pós-cirúrgica dos recetores de tensão à diminuição do lúmen vesical; excisão tumoral incompleta e recidiva tumoral associadas à não obtenção de margens limpas. Estas limitações da técnica cirúrgica em causa explicam as elevadas taxas de recidiva local e à distância que, por sua vez, resultam num curto TMS. Neste estudo, dos onze canídeos submetidos a cistectomia parcial, cinco foram submetidos à eutanásia dois a sete meses após a cirurgia, mas seis sobreviveram pelo menos um ano após a cirurgia e dois destes sobreviveram 17 e 26 meses pós-cistectomia (Stone et al. 1996). Esta cirurgia está, contudo, implicada no fenómeno de disseminação tumoral (Marvel et al. 2017), sendo aconselhada a troca de luvas e material cirúrgico após excisão tumoral, assim como a menor manipulação possível da área afetada durante o procedimento (Stone et al. 1996; Saulnier-Troff et al. 2008).

A colocação de *stents* aquando de obstrução uretral devida ao CU pode ser uma alternativa capaz de restituir o fluxo urinário em 97,6% (41/42) dos canídeos (Blackburn et al. 2013). Contudo, a incontinência urinária, a migração do stent ou a sua reobstrução, devido ao contínuo crescimento tumoral, constituem complicações comuns neste procedimento (McMillan et al. 2012).

2.6.2. ABLAÇÃO A LASER E TERAPIA FOTODINÂMICA

A utilização de vários tipos de laser na ablação de CU em canídeos encontra-se também descrita (Upton et al. 2006; Dean J. and Eric C. 2012). Este procedimento poderá ser realizado como adjuvante a outras técnicas ou como cuidado paliativo, já que permite uma redução do tamanho da massa tumoral.

O laser díodo é o que apresenta mais vantagens para utilização intravesical. A sua utilização no lúmen vesical contendo urina não diminui a sua eficácia, ao contrário do que acontece com o laser de CO₂. Para além disso, a utilização do laser de CO₂ pressupõe uma

abordagem cirúrgica que acarreta inúmeras complicações. Pelo contrário, o laser de diodo é aplicado por via cistoscópica com recurso à ecografia para melhor visualização do seu ponto de aplicação. A utilização do laser diodo aliada à administração de um anti-inflamatório não esteroide (AINE), como o piroxicam ou o carprofeno, e de doxiciclina (antibiótico do grupo das tetraciclinas com potencial efeito anti-angiogénico) resultou num TMS de 380 dias (Dean J. and Eric C. 2012). Por outro lado, a utilização do laser de CO₂ numa terapêutica adjuvante com mitoxantrona e piroxicam resultou apenas num TMS de 299 dias (Upton et al. 2006). O laser de diodo permitiu ainda reduzir a obstrução uretral patente em muitos destes canídeos que resultava das dimensões e localização da massa tumoral. A técnica desenvolvida alia a imagem ecográfica à imagem endoscópica, diminuindo assim os riscos de rutura uretral e vesical durante a realização da ablação. As principais desvantagens do laser de diodo prendem-se com possível estrangúria, disúria, estenose da junção cisto-uretral, disseminação do CU ao longo do aparelho urinário e cistite bacteriana (Dean J. and Eric C. 2012).

A terapia fotodinâmica tem vindo a ser aplicada em canídeos com CU a fim de melhor perceber e elaborar protocolos para utilização em Medicina Humana. A administração por via oral ou intravenosa do agente fotossensibilizador - ácido 5-aminolevulínico - resulta num metabolito fotossensível, a protoporfirina IX, responsável por emitir a fluorescência necessária à terapia com laser. Apesar de ainda requerer maior investigação, esta opção terapêutica apresentou intervalos de regressão de 4 a 34 semanas, num estudo com cinco canídeos. (Lucroy et al. 2003).

2.6.3. RADIOTERAPIA

A radioterapia tem sido utilizada como terapêutica única, como terapêutica adjuvante de outras modalidades (ex. quimioterapia) e até como terapêutica paliativa no tratamento de canídeos com CU (Choy e Fidel 2016).

Este método demonstrou ser útil incidindo intra-operativamente diretamente sobre a bexiga ou incidindo um feixe externo na zona abdominal caudal, sem recurso a técnicas cirúrgicas (Withrow et al. 1989). Pensa-se que a radioterapia intra-operativa é preferencial à radioterapia de feixe externo devido aos efeitos secundários observados nos outros órgãos abdominais submetidos às radiações. No entanto, são necessários estudos que façam a comparação entre os dois métodos. As complicações descritas incluem a incontinência urinária, a estrangúria, as cistites e as colites (Fulkerson and Knapp 2015). À necrópsia, os canídeos submetidos a esta modalidade terapêutica, apresentaram frequentemente fibrose da parede vesical e estenose dos ureteres com consequente hidroureter e hidronefrose (Withrow et al. 1989; Norris et al. 1992). Um estudo recente, tentou diminuir a ocorrência destes efeitos secundários recorrendo ao uso de *Laparoscopically Implanted Tissue Expander Radiotherapy (LITE-RT)*. Estas estruturas posicionadas entre o cólon e a bexiga, possibilitam

a irradiação da bexiga sem afetar o cólon. Não se verificaram colites nos dois animais do estudo, porém observaram-se cistites em ambos e fibrose da parede vesical, num deles (Murphy et al. 2008).

A radioterapia associada à cirurgia resultou em tempos de sobrevida de 30 a 630 dias, correspondendo a um TMS de 105 dias (Norris et al. 1992). A radiação foi aplicada quer intra-operativamente, contabilizando uma dose total de radiação de 0 a 3000 cGy, quer através de um feixe na zona do abdómen caudal, contabilizando uma dose total de 0 a 4800 cGy.

Pensa-se que em protocolos de radioterapia adjuvante com AINE e mitoxantrona (ver Tabela 4), a anestesia necessária à aplicação semanal da radiação potencia a toxicidade do quimioterápico. No entanto, a fibrose vesical, observada em estudos anteriores, não se observou num único animal submetido a este protocolo e ao qual tenha sido efetuada necrópsia. O facto do protocolo utilizado ser multimodal limita as possíveis conclusões sobre a eficácia do AINE, do quimioterápico e da radiação se utilizados em terapêutica única (Poirier et al. 2004).

2.6.4. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

2.6.4.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs)

O piroxicam é um fármaco anti-inflamatório não esteroide geralmente utilizado no tratamento de tumores que expressem recetores das cicloxigenases (COX), como por exemplo os CU, os carcinomas colono-rectais e outros tipos de carcinomas (Henry 2003). O mecanismo pelo qual inibe o crescimento tumoral permanece desconhecido, embora pareça resultar de efeitos imunomoduladores em detrimento do suposto efeito citotóxico direto. Sabe-se que sendo um inibidor potente das COX, limita a produção das prostaglandinas envolvidas no processo inflamatório, o que torna os organismos mais imunocompetentes. Elevadas concentrações de prostaglandinas estão relacionadas com uma diminuição da proliferação linfocítica, uma diminuição da citotoxicidade anti-tumoral dos linfócitos T, uma diminuição da atividade dos macrófagos, entre outras diminuições da atividade celular da linhagem leucocítica. (Knapp et al. 1994).

Em 1992, Knapp et al. começaram a utilizar o piroxicam no tratamento de canídeos (62) com várias neoplasias, entre os quais, dez apresentavam CU (Knapp et al. 1992). Anos mais tarde, na sequência dos resultados obtidos, estes autores realizaram outro estudo apenas com canídeos com CU em que dois deles apresentaram resposta completa (RC) - regressão completa de todas as massas mensuráveis; quatro apresentaram resposta parcial (RP) - $\geq 30\%$ de diminuição na soma dos tamanhos das massas mensuráveis e não aparecimento de novas massas e dezoito apresentaram doença estável (DE) - $< 30\%$ de

diminuição na soma do tamanho das massas mensuráveis ou < 20% de aumento na soma dos tamanhos das massas mensuráveis (Knapp et al. 1994). O TMS atingido foi de 181 dias (de 28 a mais de 720 dias, já que vários canídeos continuaram vivos no final do estudo). O piroxicam foi administrado na dose de 0,3mg/kg PO SID e entre os efeitos secundários observados destacaram-se a irritação gastrointestinal (GI) em seis canídeos (17%) e a necrose das papilas renais em dois deles (5%) (Knapp et al. 1994). Knapp et al. (2014) estudaram aqueles trinta e quatro canídeos juntamente com mais sessenta casos, tendo apenas conseguido fazer o seguimento de setenta e seis destes canídeos. O TMS continuou a demonstrar-se muito promissor (244 dias - de 6 a 1256 dias), assim como a taxa de resposta (TR) - percentagem de respostas completas e parciais – de 21% e a percentagem de canídeos com DE (superior a 50%).

O piroxicam tem sido amplamente utilizado como fármaco adjuvante de vários protocolos terapêuticos antineoplásicos em canídeos com CU. Contudo, nem todos os efeitos deste fármaco são benéficos para o organismo. As COX inibidas pelos AINEs podem subagrupar-se em 1 e 2. As COX-1 são fisiologicamente importantes na proteção do trato GI, na manutenção da função renal e na conservação da função plaquetária. As COX-2 desempenham um importante papel no crescimento celular e na génese de processos inflamatórios (Mohammed et al. 2003). Assim, ao inibir as COX-1, o piroxicam causa lesões no trato GI (erosões e úlceras), rim e plaquetas. Por outro lado, ao inibir as COX-2, apresenta atividade anti-tumoral, uma vez que os recetores das COX-2 são expressos pelas células cancerígenas nomeadamente de CU (Khan et al. 2000). Esta característica prioriza a utilização de um AINE que iniba seletivamente as COX-2 em vez de inibir ambas as COX, com o objetivo de diminuir os efeitos adversos da utilização destes compostos. Por outro lado, sabe-se da Medicina Humana que a utilização de inibidores das COX, nomeadamente de inibidores seletivos das COX-2, pode aumentar o risco de ocorrência de tromboembolismos ou outros eventos cardiovasculares (Mohammed et al. 2006).

Esta linha de pensamento conduziu ao desenvolvimento de um estudo sobre a eficácia do deracoxib como composto único. Em 2011, McMillan et al. incluíram vinte e seis canídeos com CU neste protocolo terapêutico a fim de comparar a TR e o TMS com os obtidos na terapêutica com o piroxicam. Esperava-se que o deracoxib, sendo um inibidor preferencial das COX-2, tivesse atingido uma maior TR, assim como menor grau de toxicidade. No entanto, apesar dos efeitos secundários relatados terem sido bastante inferiores, a eficácia deste fármaco não correspondeu às expectativas (17% com deracoxib vs 18% com piroxicam, ou seja, praticamente semelhante) (McMillan et al. 2011). Os resultados obtidos poderão ser atribuídos ao reduzido número de animais incluídos no estudo, visto que o TMS de 323 dias foi realmente superior ao observado quando o piroxicam foi usado como composto único (181 dias) (Knapp et al. 1994).

Também noutro estudo em 2013, o firocoxib foi prescrito como fármaco único e a TR de 20% foi considerada bastante otimista no que diz respeito à utilização terapêutica dos AINEs (Knapp et al. 2013).

2.6.4.2. QUIMIOTERAPIA DE ALTA DOSE

2.6.4.2.1. QUIMIOTERAPIA DE FÁRMACO ÚNICO

A cisplatina (cis-diaminodicloroplatina (II)) é uma das substâncias que fazem parte do grupo dos platinados com ação anti-tumoral. Desde 1978 que é um dos compostos de platina amplamente utilizados no tratamento de várias neoplasias quer em Medicina Humana, quer em Medicina Veterinária (Manohar and Leung 2017). O seu mecanismo de ação encontra-se relacionado com a sua capacidade de interferir nos processos de replicação e transcrição do ADN celular. Deste modo, a cisplatina impossibilita a divisão celular o que leva as células a entrar em apoptose (Boulikas et al. 2007). Contudo, nos indivíduos submetidos à terapêutica com cisplatina, observa-se toxicidade GI, nefrotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade (Lokich and Anderson 1998; Manohar and Leung 2017). Para além de induzir lesões renais agudas, sabe-se também que é responsável pela ocorrência de lesões renais crónicas. Os túbulos contornados proximais são os mais afetados, seguindo-se os túbulos contornados distais, conduzindo à diminuição gradual da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal sanguíneo. Atualmente, existem mecanismos conhecidos que diminuem esta toxicidade renal, nomeadamente a hidratação com recurso à fluidoterapia, a fim de provocar um aumento da diurese. A administração de tavocept associada à terapêutica com cisplatina demonstrou recentemente contribuir para a diminuição da fluidoterapia exigida, assim como da toxicidade renal observada (Henry et al. 2018). Também foram descobertos compostos antioxidantes que aparentam diminuir o stress oxidativo a que as células renais estão sujeitas e outros fármacos com ações diferenciadas que poderão ser efetivos na diminuição da lesão renal provocada por esta molécula. O verapamil e a cimetidina apresentam efeitos promissores para este fim (Manohar and Leung 2017).

Os efeitos tóxicos da cisplatina são dependentes da dose e da frequência de administração. Por isso, a dose das terapêuticas anticancerígenas tem sofrido várias alterações ao longo dos anos numa tentativa de diminuir a toxicidade, sem contudo diminuir também o efeito terapêutico (Lokich and Anderson 1998; Manohar and Leung 2017). A escolha da cisplatina como composto antineoplásico deverá deste modo ser evitada em pacientes que já apresentem lesões renais.

Em 1990, Moore et al. realizaram um estudo retrospectivo que teve como objetivo avaliar a eficácia da cisplatina como terapêutica de fármaco único em canídeos com CU da

uretra e/ou da bexiga (ver Tabela 4). Neste estudo a RP foi cerca de 20%. Quando foram detetados sinais de toxicidade, a dose foi reajustada e/ou a terapêutica com este quimioterápico suspensa. Apesar da TR obtida, este estudo também comprovou a já conhecida nefrotoxicidade desta substância. Metade dos doze cães submetidos a pelo menos dois tratamentos apresentaram um aumento dos níveis séricos da ureia e creatinina (Moore et al. 1990).

Dois outros estudos, ambos com um incremento de 10mg/m² na dose de cisplatina administrada e com um encurtamento do intervalo entre administrações (de 4 para 3 sem.), tiveram como resultado uma TR inferior à verificada no estudo de 1990 (Knapp, Glickman, Widmer, et al. 2000).

A carboplatina, quimicamente denominada cis-diamina (1,1-ciclobutanodicarboxilato) platina (II) é um derivado da cisplatina que apareceu 20 anos depois de várias tentativas para aumentar a eficácia e diminuir os efeitos secundários da cisplatina (Boulikas et al. 2007). Este fármaco está associado a menor toxicidade renal do que a cisplatina, todavia, não é tão eficaz no tratamento de CU (Lokich and Anderson 1998; Knapp, Glickman, Widmer, et al. 2000).

Chun et al. descreveram, em 1997, um protocolo de utilização de carboplatina no tratamento de catorze cães com CU. O TMS obtido neste estudo foi de 132 dias (de 5 a 503 dias). No entanto, este facto tem de ser interpretado cautelosamente já que dez destes animais necessitaram de terapêutica adicional após a segunda administração de carboplatina. Para além disso, dois animais foram submetidos à eutanásia: um por apresentar sinais de toxicidade GI incompatíveis com a vida (enterocolite grave), e outro por apresentar sinais de toxicidade hematopoiética (hemorragias). Os sinais de toxicidade GI descritos foram depois associados aos elevados níveis de ureia e creatinina que o animal apresentava. Como a carboplatina é geralmente excretada pelos rins, os pacientes que *a priori* apresentarem alterações renais poderão apresentar uma excreção deficiente do quimioterápico, o que, por sua vez, potencia os efeitos adversos do mesmo. Contudo, nenhum destes animais desenvolveu RP, o que demonstrou a ineficácia da administração IV da carboplatina como fármaco único no tratamento desta neoplasia (Chun et al. 1997).

Também a vimblastina já foi avaliada em protocolo de fármaco único (ver Tabela 4). Dos animais tratados, cerca de 36% desenvolveu uma RP ao tratamento. No entanto, esta RP ao tratamento tem de ser criteriosamente interpretada, uma vez que muitos dos animais submetidos ao protocolo tinham sido previamente submetidos a outras terapêuticas. Para além disso, todos os animais que desenvolveram sinais de toxicidade aguda foram retirados do ensaio, e cerca de 61% dos animais necessitou de uma diminuição na dose de vimblastina inicialmente administrada por apresentarem neutropenia (Arnold et al. 2011).

2.6.4.2.2. QUIMIOTERAPIA DE FÁRMACOS MÚLTIPLOS

Os protocolos desenvolvidos com fármacos múltiplos são vários e pressupõem o sinergismo de vários mecanismos de ação numa tentativa de potenciar o efeito anti-tumoral que cada substância apresenta intrinsecamente.

No estudo de Rippey et al. (2016) procurou-se conjugar a atividade anti-tumoral da vimblastina com a atividade do toceranib, um inibidor dos recetores da enzima tirosina-quinase amplamente utilizado no tratamento de vários carcinomas. Neste estudo a TR foi apenas de 20%, bastante inferior à observada no tratamento tendo a vimblastina como fármaco único (36%) (Arnold et al. 2011). Deste modo, a associação do toceranib com a vimblastina não foi considerada uma mais valia no tratamento de CU em canídeos. Uma das causas que poderá estar na origem deste insucesso prende-se com a dose de vimblastina utilizada, pois a dose administrada foi inferior quase em 50% à utilizada por Arnold et al (2011).

2.6.4.2.3. QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

Em Medicina Humana, a administração intravesical de quimioterápicos é considerada uma forma de abordagem ao tratamento de CU confinados à bexiga. Esta via de administração apresenta algumas vantagens, nomeadamente o facto de permitir uma maior concentração de quimioterápico em contacto direto com a massa tumoral, o que por outro lado resulta em menores concentrações sistémicas do mesmo (Abbo et al. 2010). Entre os fármacos utilizados encontram-se a mitomicina C, a doxorubicina, a epirrubicina, a tiotepa e a gencitabina (Bertino 2002).

Desta forma, em 2010, Abbo et al. realizaram um estudo prospetivo com o objetivo de avaliar não só a eficácia anti-tumoral, mas também os efeitos adversos da administração intravesical de mitomicina C no tratamento de CU em canídeos. Neste procedimento o fármaco foi administrado através de um cateter urinário, ficando em contacto com o lúmen vesical cerca de uma hora, ao fim do qual foi retirado. O tratamento realizou-se em dois dias consecutivos, mensalmente. No estudo obteve-se uma RP de 38% e um TMS de 223 dias (de 21 a 488 dias). Concluiu-se também que 20% dos animais viveu um ano ou mais desde a primeira administração de mitomicina. Porém, dois dos animais submetidos a este protocolo desenvolveram mielossupressão grave, provavelmente resultante de alguma absorção sistémica que possa ter ocorrido. Esta absorção pode ter sido consequência do tamanho e vascularização da massa tumoral, do aumento da vascularização na presença de inflamação/infeção ou de uma possível lesão vascular aquando da algaliação. Em canídeos com CU a algaliação constitui um procedimento que requer cuidados redobrados, já que a parede da bexiga pode-se apresentar mais débil devido à proliferação tumoral e a sua rutura pode ocorrer mais facilmente, conduzindo a uroabdómen e à possível morte do animal (Boria et al. 2005; Abbo et al. 2010).

A aplicação intravesical de paclitaxel encapsulado em nanopartículas de gelatina começou também a ser estudada em canídeos devido à sua já conhecida mimetização do CU humano. Os autores do estudo pretendiam avaliar a possibilidade de garantir uma concentração constante de quimioterápico na urina e nas células tumorais, uma vez que esta concentração vai diminuindo nos dias que se seguem às administrações intravesicais sem recurso a nanopartículas (Lu et al. 2011). Deste modo, foi possível concluir que utilização deste método quimioterápico poderá ser muito útil na diminuição da frequência dos tratamentos.

2.6.4.3 QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA¹

Em 2013, Schrempp et al. publicaram um estudo no qual se realizou a administração metronómica de clorambucil a canídeos com CU anteriormente submetidos a outras terapêuticas (94%) ou canídeos com CU em que os donos negaram todas as outras possibilidades terapêuticas existentes (ver Tabela 4). Cerca de 70% dos animais apresentaram RP ou DE. O TMS foi de 221 dias (desde 7 dias a 747 dias) e a mediana de tempo até recidiva foi de 119 dias (desde 7 dias a 728 dias). Os efeitos adversos observados (diarreia, anorexia, letargia, anemia, neutropenia e trombocitopenia) foram considerados aceitáveis e este protocolo considerado uma possibilidade terapêutica no tratamento de CU em canídeos. Os custos associados e a facilidade de administração do fármaco também se apresentaram como vantagens relativamente a outros protocolos existentes (Schrempp et al. 2013).

A ciclofosfamida é geralmente administrada metronomicamente no tratamento de várias neoplasias, no entanto, não foi considerada uma opção terapêutica devido ao seu potencial envolvimento na génese de CU e indução de cistites hemorrágicas (Schrempp et al. 2013).

2.6.4.4. ASSOCIAÇÃO DE AINE COM QUIMIOTERÁPICO

O primeiro protocolo terapêutico que associou um AINE a um quimioterápico surgiu em 2000 e visou perceber a contribuição do AINE para o sucesso terapêutico, tendo o cão como modelo de CU em humanos. O quimioterápico selecionado foi a cisplatina e o AINE administrado foi o piroxicam (ver Tabela 4). No estudo, os animais foram divididos em dois subgrupos – um subgrupo ao qual foi administrado primeiro cisplatina e só depois piroxicam e outro ao qual se administrou cisplatina concomitantemente com piroxicam. Nos cães aos quais se administrou primeiro a cisplatina e só depois o piroxicam, a TR foi de 25%. Contudo,

¹ Quimioterapia que consiste na administração de doses baixas de quimioterápicos, de forma repetitiva, com o objetivo de inibir a angiogénese, impedindo a progressão tumoral

nos animais que receberam cisplatina concomitantemente com o piroxicam, a TR foi de 71%, muito superior à obtida na terapêutica apenas com piroxicam, cerca de 18% (Knapp et al. 1994) e na terapêutica apenas com cisplatina, 20% (Knapp, Glickman, Widmer, et al. 2000). O TMS de ambos os grupos foi maior do que o obtido com estas substâncias ativas em terapêutica única (Knapp et al. 1994; Knapp, Glickman, Widmer, et al. 2000). Apesar do sucesso terapêutico atingido, os efeitos adversos desenvolvidos, nomeadamente a toxicidade renal, foram incompatíveis com a continuação do protocolo. Tanto a cisplatina como o piroxicam são responsáveis por lesões renais, quando administrados em terapêutica de fármaco único. Supõe-se que a sua nefrotoxicidade seja ainda maior quando administradas concomitantemente.

Tanto a eficácia como os efeitos adversos da cisplatina são frequência e dose dependentes. Assim, Greene et al. (2007) assumiram que, diminuindo a dose de cisplatina ($<60\text{mg/m}^2$), se reduziria a toxicidade renal. Contudo, os sinais de toxicidade observados não permitem considerar este protocolo terapêutico uma opção no tratamento de CU. Apenas um dos canídeos apresentou RP, doze de catorze desenvolveram sinais de toxicidade renal e GI e a terapêutica teve de ser descontinuada em dez canídeos, quer pela gravidade dos sinais de toxicidade apresentados, quer pela contínua progressão da doença. O único aspeto positivo desta terapêutica residiu no TMS alcançado, que foi de 307 dias (de 29 a 929 dias) (Greene et al. 2007).

Ainda com o intuito de mitigar os efeitos secundários da associação cisplatina e piroxicam, foi realizado um estudo que associou a cisplatina ao firocoxib, inibidor seletivo das COX-2. A cisplatina foi usada como fármaco único, assim como o firocoxib, mas ambos os fármacos foram também administrados concomitantemente, e ainda a cisplatina primeiro que o firocoxib (Knapp et al. 2013). Concluiu-se que o firocoxib potencia a eficácia da cisplatina (13% de TR obtida só com cisplatina vs 57% de TR obtida com ambos os fármacos em simultâneo). Nenhum dos animais apresentou RC com qualquer um dos protocolos. Para além disso, o firocoxib administrado em terapêutica de fármaco único foi considerado viável como cuidado paliativo, visto que se obteve 20% de TR (vs 18% de TR obtida com o piroxicam, apesar desta contabilizar um caso de RC). Contudo, observaram-se sinais de toxicidade GI, hematopoiética e renal. A função renal deve ser sempre cautelosamente monitorizada em canídeos com CU sujeitos à administração de cisplatina (Knapp et al. 2013).

Face às dificuldades encontradas na associação da cisplatina com um AINE, surgiu a necessidade de substituir este quimioterápico pelo seu equivalente menos tóxico – a carboplatina.

Assim, foi realizado um estudo que associa a carboplatina ao piroxicam (Boria et al. 2005). O TMS foi inferior ao registado com a cisplatina aliada a este AINE (161 dias vs 246 dias), assim como a TR (38% vs 71%) (Knapp, Glickman, Widmer, et al. 2000). No entanto, a

toxicidade renal observada foi menor do que a observada com a cisplatina. Por outro lado, a TR obtida foi superior à obtida com os fármacos em terapêutica única (0% com carboplatina e 18% com o piroxicam) (Knapp et al. 1994; Chun et al. 1997). Apesar do aumento da TR, a administração de carboplatina e piroxicam não foi considerada uma opção vantajosa, pois o TMS não foi superior ao registado com a terapêutica só com piroxicam (161 dias vs 181 dias) (Knapp et al. 1994) e os efeitos adversos, tanto hematológicos como gastrointestinais, não foram considerados aceitáveis. Em 35% dos cães foi observada toxicidade hematopoiética (neutropenia 6/11 e neutropenia com trombocitopenia 5/11), correspondendo em 63% dos casos a toxicidade moderada a grave. Já em 74% dos animais foi observada toxicidade GI (como vômitos 12/23, diarreia 9/23, anorexia 18/23 e melena 2/23), correspondendo em 78% dos casos a toxicidade moderada a grave. Verificou-se ainda que oito dos canídeos submetidos a esta terapêutica tiveram que ser hospitalizados para mitigação dos sinais gastrointestinais desenvolvidos (administração de fluidoterapia, antieméticos e protetores gástricos) (Boria et al. 2005).

A associação de mitoxantrona com piroxicam foi avaliada em 2003 por Henry et al. No estudo observou-se uma TR de cerca de 35%, comparando com valores de cerca de 18% obtidos num estudo apenas com piroxicam (Knapp et al. 1994). Também o TMS aumentou substancialmente quando ambos os estudos são comparados – de 181 para 350 dias. Em um dos animais do estudo observou-se uma RC. Este estudo veio apoiar o facto dos anti-inflamatórios não esteroides poderem potenciar a eficácia dos quimioterápicos.

Recentemente, foi realizado um estudo com o objetivo de comparar a eficácia da carboplatina vs mitoxantrona, quando associadas ao piroxicam (Allstadt et al. 2015). A TR obtida foi maior com carboplatina (13%) do que com mitoxantrona (8%), contudo, com ambos, muito inferior aos valores obtidos em estudos anteriores (Henry, McCaw, et al. 2003; Boria et al. 2005). Estes resultados poderão dever-se ao facto de a avaliação de resposta/progressão tumoral ter sido realizada através de ecografias sem pré-distensão da bexiga. Os tratamentos foram bem tolerados, pois apenas três cães tiveram que ser retirados do estudo por apresentaram sinais de toxicidade grave (Allstadt et al. 2015).

Também a gencitabina já foi administrada concomitantemente com o piroxicam em cães com CU. Marconato et al., em 2011, descreveram um estudo em que avaliaram a atividade anti-tumoral e os efeitos tóxicos deste protocolo terapêutico (ver Tabela 4). A TR ao tratamento rondou os 27%, sendo que este é o único estudo com um quimioterápico em que a RC é relatada não apenas em um, mas em dois animais (Marconato et al. 2011). Estes dados devem ser interpretados cautelosamente, uma vez que a avaliação da evolução tumoral foi realizada apenas com recurso à ecografia. Apesar disso, a associação de gencitabina e piroxicam resultou num maior TMS (181 dias vs 230 dias) e numa maior TR (18% vs 27%) do que a utilização deste AINE como composto único (Knapp et al. 2014). Por outro lado, a

associação da gencitabina verificou-se menos tóxica para o rim do que a associação da cisplatina a AINE (Knapp, Glickman, Widmer, et al. 2000; Greene et al. 2007). Todos os cães mostraram uma melhoria dos sinais clínicos (estrangúria, polaquiúria e hematúria) logo após a primeira ou segunda sessão de gencitabina.

A doxorrubicina é também utilizada juntamente com o piroxicam no tratamento de canídeos com CU. A RP é na ordem dos 9%. O TMS atingido é de 168 dias e a toxicidade (maioritariamente GI) desenvolvida não é impeditiva da continuação do protocolo. De todos os animais, aqueles que foram submetidos previamente a cirurgia para remoção tumoral apresentaram uma melhor eficácia terapêutica. Este facto pode apenas estar relacionado com o tamanho e localização tumoral, ainda assim reforça o facto da cirurgia ser uma das modalidades mais promissoras no combate a esta afeção (Robat et al. 2013).

Ao longo dos anos e com a emergência dos estudos sobre a farmacocinética destas moléculas, começou a perceber-se que a via de administração dos compostos quimioterápicos também desempenha um papel crucial no sucesso destes protocolos (Chen et al. 2009). Deste modo, em 2015, Culp et al. elaboraram um estudo com o objetivo de comparar a TR da administração intravenosa (IV) de carboplatina com a mesma, mas intra-arterial (IA). A via IA é priorizada já que se pensa estar associada a maiores concentrações locais de quimioterápico, menores efeitos secundários a nível sistémico e maior TR. De facto, os dados obtidos corroboram estas premissas. A TR da administração IV foi 13% enquanto que a TR da administração IA foi 36% (Culp et al. 2015). Contudo, as conclusões a retirar deste estudo são ínfimas já que associada à administração de carboplatina esteve também a administração de um AINE. Os canídeos nos quais se utilizou a via IA foram também tratados com meloxicam administrado pela mesma via, ao contrário do outro grupo de cães que foi medicado com diversos AINE'S (piroxicam, meloxicam, deracoxib, firocoxib e carprofeno) administrados pela via oral. Deste modo, é impossível atribuir a diferença entre as TR de ambos os grupos apenas à diferença na via de administração. Também o AINE e a via de administração do mesmo poderão ter tido um importante papel na diferença entre as TR obtidas.

2.6.4.5. OUTRAS TERAPÊUTICAS MÉDICAS INOVADORAS

Devido às semelhanças existentes entre a anatomopatologia do CU em canídeos e no Homem, os canídeos são alvos de estudos que os utilizam como modelos para Medicina Humana. Vários estudos estão em curso, mas destaca-se o uso de uma molécula análoga química da citidina, a 5-azacitidina. Esta molécula é um nucleótido do ADN e ARN que exerce o seu efeito antineoplásico através de vários mecanismos entre os quais se observa inibição do ADN e/ou ARN, inibição da síntese proteica e ativação das vias de lesão do ADN e hipometilação do ADN (uma vez incorporada no ADN, esta molécula ativa as

metiltransferases). A hipometilação de genes metilados de forma aberrante e envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte celular pode resultar na re-expressão destes genes e no restabelecimento das funções supressoras tumorais em células cancerígenas. As células com baixo índice mitótico praticamente não sofrem ação da azacitidina (Hahn et al. 2012). A carcinogênese dos CU resulta de uma desregulação de oncogenes e de genes supressores tumorais que estão muitas vezes hipermetilados, resultando na sua transcrição silenciada. Deste modo, pensa-se que o efeito de hipometilação da azacitidina é particularmente útil no tratamento desta neoplasia. A administração foi efetuada em canídeos pela via SC e a TR obtida foi de 22%. A mielossupressão e a toxicidade GI como náuseas, vômitos e diarreia foram observados quando a molécula foi administrada em doses altas (Hahn et al. 2012). Porém, todos os efeitos foram dose dependentes e facilmente reversíveis. Esta molécula está deste modo a ser intensivamente estudada para aplicação terapêutica em vários tumores sólidos. A utilização de azacitidina simultaneamente com quimioterápicos e AINEs poderá resultar eventualmente numa maior TR.

A quimioterapia com alvo em recetores específicos ou sobre-expressos nas células cancerígenas dos CU e de outras neoplasias tem também merecido bastante atenção (Fulkerson and Knapp 2019). Um destes alvos têm sido os recetores de folatos. Num estudo com dez canídeos com CU submetidos à administração de vimblastina folato-conjugada a TR obtida revelou-se bastante promissora, cerca de 56% (Dhawan et al. 2013).

2.7. PROGNÓSTICO

Aquando do diagnóstico e perante o termo ‘neoplasia’/‘tumor’/‘carcinoma’, os detentores querem dos médicos veterinários respostas sobre o que se irá seguir. Ao longo dos anos têm sido vários os estudos que tentam obter estas respostas a fim de assegurar a qualidade de vida dos cães diagnosticados com CU.

Recorrendo à ecografia, frequentemente realizada nestes casos clínicos, é possível relacionar algumas das características observadas no exame com as incertezas futuras desta condição patológica. O envolvimento da parede vesical, a heterogeneidade da massa tumoral e a localização da mesma no trígono vesical apresentam-se como fatores de mau prognóstico (Hanazono et al. 2014). Para além disso, o envolvimento da parede pode estar histologicamente associado ao envolvimento da camada muscular (Hanazono et al. 2014).

Um maior TMS nas fêmeas relativamente aos machos está também documentado. Tal facto poderá dever-se às diferenças anatómicas, e possivelmente hormonais, patentes entre ambos os sexos (Rocha et al. 2000).

3. ESTUDO RETROSPETIVO DA EFICÁCIA E EFEITOS ADVERSOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRAVESICAL DE CARBOPLATINA ASSOCIADA A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES EM CANÍDEOS COM CARCINOMA DO UROTÉLIO DA BEXIGA

3.1. OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo a avaliação e caracterização do benefício-risco de um protocolo terapêutico multimodal de administração intravesical de carboplatina em associação com a administração oral de um AINE no tratamento de canídeos com CU da bexiga.

Desta forma, será possível contribuir para a validação científica deste protocolo como opção terapêutica no tratamento de canídeos com CU da bexiga.

Com o intuito de diminuir os efeitos sistêmicos decorrentes da quimioterapia sistêmica utilizada no tratamento de animais com CU da bexiga, e como a quimioterapia intravesical é já uma constante em Medicina Humana, optou-se pela utilização de um protocolo de quimioterapia intravesical a fim de avaliar a sua eficácia na espécie canina.

A carboplatina foi eleita como o quimioterápico a incluir no protocolo terapêutico devido à sua eficácia relatada em estudos anteriores. A administração intravesical de carboplatina foi priorizada face à sua administração IV visto aumentar significativamente a quantidade deste fármaco que, efetivamente, entra em contacto com as células cancerígenas do epitélio de transição da bexiga. Para além disso, foi idealizada uma analogia com base no facto da carboplatina ser usada em administrações intra-cavitárias em canídeos que apresentam carcinomatose. Para além das razões supramencionadas, tencionava-se diminuir os efeitos adversos desta substância que se pensa serem mais acentuados quando a administração é efetuada pela via IV ou IA.

O piroxicam, o meloxicam e o firocoxib foram escolhidos com base nas suas propriedades anti-angiogénicas e anti-inflamatórias já reportadas.

Após a descrição do protocolo utilizado e da resposta tumoral observada durante e após realização do mesmo, proceder-se-á à comparação da TR deste protocolo com a TR de outros protocolos previamente descritos noutros estudos para o tratamento de CU.

3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo incluiu a caracterização da amostra em relação a género, idade, peso vivo, estado de fertilidade, raça, localização e tamanho da massa tumoral; a descrição do protocolo terapêutico utilizado; a classificação dos efeitos secundários observados segundo o *Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (VCOG-CTCAE); a referência às medidas utilizadas para controlar os efeitos secundários

induzidos pelo protocolo e a classificação da resposta tumoral observada segundo as normas *cRECIST*, *Canine Response Evaluation Criteria for Solid Tumours in Dogs (v1.0)* do VCOG, adaptadas das normas *RECIST (v1.1)* de Medicina Humana.

O estudo foi realizado com animais seguidos no HEVFMV, no Centro Veterinário do Jamor (CVJ) e na VetVisão, entre os dias 1 de outubro de 2016 e 31 de julho de 2019. Alguns canídeos ainda são submetidos a estas sessões atualmente, mas para efeitos estatísticos foi necessário definir uma data de término do seguimento. As informações de todos os canídeos incluídos no estudo foram obtidas através da consulta das respectivas fichas clínicas, com o consentimento do responsável clínico de cada estabelecimento, assim como dos detentores dos animais.

3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a realização deste estudo foram selecionados todos os canídeos que apresentaram confirmação citológica e/ou histológica de CU da bexiga e que foram posteriormente submetidos, pelo menos, a uma sessão de quimioterapia intravesical com carboplatina nos estabelecimentos referidos e no período considerado. Uma sessão de quimioterapia intravesical com carboplatina foi definida como a administração desta substância no lúmen vesical através de algaliação ou por cistocentese, quando a obstrução uretral impossibilitava a algaliação.

Todos os canídeos foram submetidos a sessões de quimioterapia intravesical com carboplatina de três em três semanas.

A todos os canídeos foi prescrito um AINE a ser administrado em toma única, diariamente, PO, em casa e pelos detentores.

3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Do estudo foram excluídos todos os canídeos com CU da bexiga que foram submetidos a outro protocolo terapêutico que não o apresentado.

Verificou-se a interrupção do protocolo terapêutico nas seguintes situações: desenvolvimento de efeitos secundários de qualquer tipo classificados como médios ou graves, incompatíveis com a continuação do protocolo ou manutenção da qualidade de vida do animal; a não observação de resposta tumoral positiva, ou seja, a manutenção ou agravamento do estado de doença progressiva atribuído após duas sessões de quimioterapia efetuadas.

3.2.3. APRESENTAÇÃO TUMORAL E ESTADIAMENTO

Quando os animais apresentavam uma massa vesical mensurável, a localização dessa massa foi categorizada em pólo cranial, zona média, pólo caudal e trígono.

As seguintes imagens ilustram esta divisão.

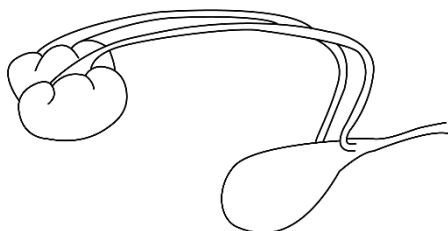


Figura 1 - Ilustração de uma bexiga saudável (livre de CU), original.

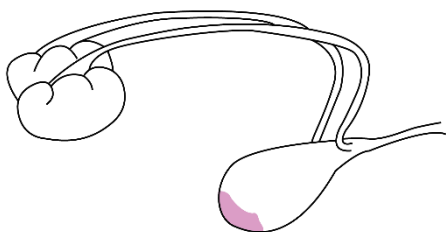


Figura 2 - Ilustração de CU no pólo cranial, original.

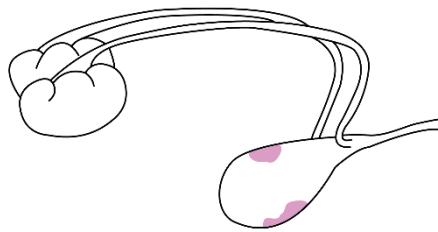


Figura 3 - Ilustração de CU na zona média, original.

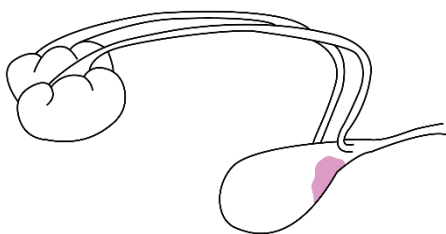


Figura 4 - Ilustração de CU no pólo caudal, original.

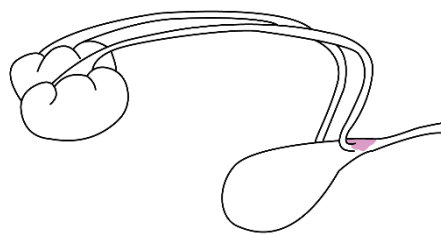


Figura 5 - Ilustração de CU no trígono, original.

Quando se verificava infiltração da parede vesical extensível a grande parte da bexiga, atribuiu-se a designação de CU difuso.



Figura 6 - Ilustração de CU difuso, original.

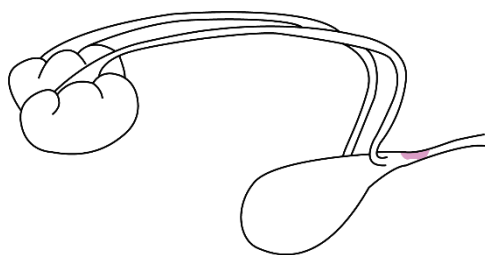


Figura 7 - Ilustração de CU envolvendo a uretra, original.

O estadiamento foi efetuado segundo a classificação TNM de Owen (1980) (Tabela 3).

Para o estadiamento inicial da doença, os animais tiveram de ser submetidos a Raio-X's torácicos (mínimo de duas projeções, sendo que idealmente deveriam ser três, no entanto, por razões económicas, geralmente eram só efetuadas duas) e ecografia abdominal, pós instilação intravesical aproximada de 60ml em canídeos grandes (>15kg) e 30ml em canídeos pequenos (<15kg) de solução salina comercial (NaCl 0,9%). A TAC para estadiamento também foi realizada nalguns casos.

3.2.4. TRATAMENTO

Nove dos dez indivíduos foram submetidos a cirurgia antes ou após o início das sessões de quimioterapia.

As sessões de quimioterapia intravesical com carboplatina a cada três semanas eram concomitantes à toma oral de AINE.

O seguimento da evolução tumoral com recurso à ecografia vesical foi aconselhado aos detentores entre a segunda e a terceira sessão de quimioterapia, bem como novamente após mais duas sessões e passadas 4-6 semanas da última sessão de quimioterapia, caso a resposta tumoral ao tratamento fosse avaliada em RC, RP ou DE. Nos canídeos em que a resposta tumoral foi avaliada como doença progressiva, as ecografias de revisão foram realizadas semanalmente para avaliação da continuação ou provável interrupção do protocolo terapêutico.

Para otimização das condições de avaliação da resposta tumoral, assegurou-se, sempre que possível, que todas as ecografias realizadas a cada animal fossem efetuadas pelo mesmo operador, que a posição do animal durante a realização das ecografias fosse a mesma e que a quantidade de solução salina, instilada para dilatação da bexiga, também fosse igual em todas as avaliações.

Ainda que apresente um menor rigor anatómico quando comparada com a TAC, a ecografia abdominal foi predefinida como método de avaliação da resposta tumoral, uma vez que consiste num método imagiológico mais económico.

3.2.4.1. AINE

O piroxicam, o meloxicam e o firocoxib foram prescritos na dose anti-inflamatória (piroxicam na dose de 0,3mg/kg/SID PO; meloxicam na dose de 0,1mg/kg/SID PO; firocoxib na dose de 5mg/kg/SID PO). A diferença observada na prescrição do tipo de AINE prendeu-se com o facto de nalguns casos a prescrição deste fármaco ter sido efetuada pelo médico veterinário referente. Ou seja, todos os canídeos que se apresentaram à primeira consulta já com prescrição de AINE mantiveram a terapêutica com esse fármaco.

3.2.4.2. CARBOPLATINA

As sessões de quimioterapia intravesical com carboplatina foram efetuadas na dose de 300mg/m² de três em três semanas. Previamente ao início das sessões de quimioterapia eram realizados hemograma e bioquímicas sanguíneas para avaliação do estado geral de cada animal. A urianálise era também solicitada em caso de suspeita de ITU concomitante, seguida de urocultura, caso se observasse piúria e/ou bacteriúria.

Nos dias das sessões de quimioterapia, todos os canídeos eram submetidos a um protocolo de sedação/anestesia a fim de se proceder à algaliação. De seguida, procedia-se ao esvaziamento vesical. Concluído o esvaziamento vesical, era instilado o quimioterápico. Este permanecia no lúmen vesical durante 30 minutos. Terminado o período de atuação, a bexiga do canídeo era novamente esvaziada, neste caso, a fim de retirar a solução de quimioterápico administrada. Durante todo o protocolo os sinais vitais dos canídeos eram continuamente vigiados, a fim de assegurar a correta manutenção anestésica.

3.2.5. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA

A eficácia do tratamento foi determinada segundo as normas *cRECIST (v1.0)* do VCOG (Nguyen et al. 2013) recorrendo à ecografia e através da medição do eixo maior da massa vesical (Figura 8).

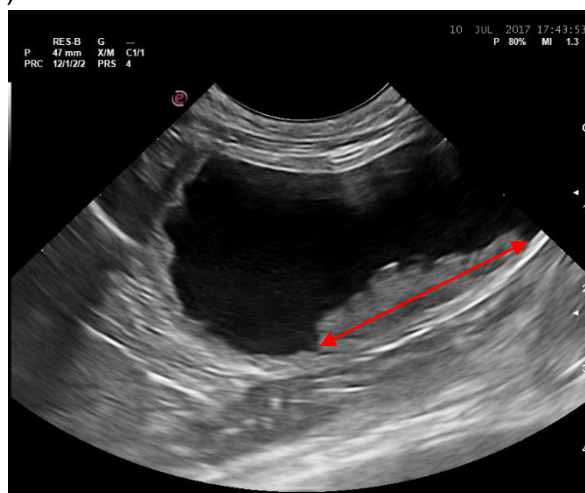
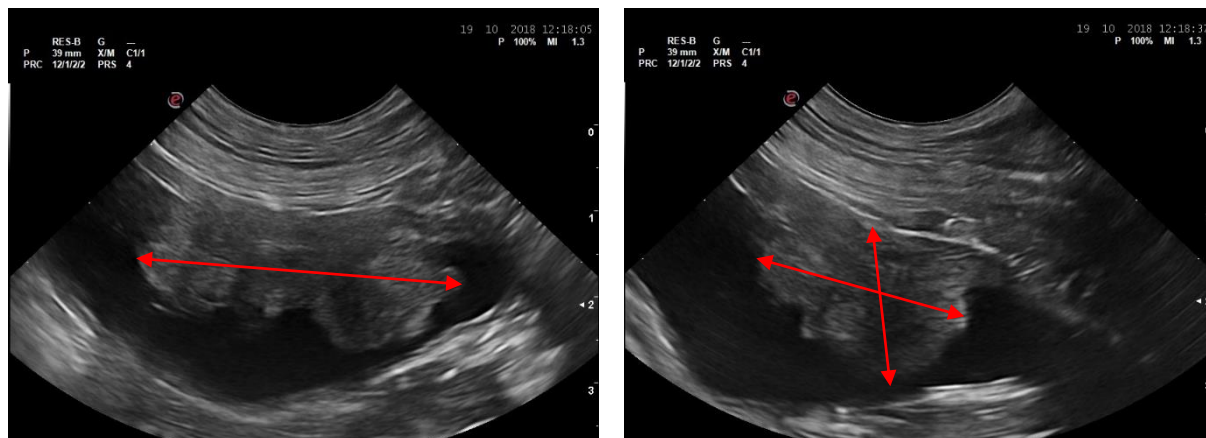


Figura 8 - Imagem ecográfica ilustrativa da medição do eixo maior da massa vesical, gentilmente cedida pelo Dr. Rui Lemos Ferreira.

Quando possível, para além da medição do eixo maior, foram efetuadas três medições da massa vesical (altura, largura e comprimento) (Figuras 9 e 10). De seguida, procedia-se à realização dos cálculos expressos no apêndice do Anexo 1.



Figuras 9 e 10 - Imagens ecográficas ilustrativas da medição a três dimensões (altura, largura e comprimento) da massa vesical, gentilmente cedidas pelo Dr. Rui Lemos Ferreira.

A resposta ao tratamento classificou-se então em resposta completa, resposta parcial, doença estável e doença progressiva, de acordo com o descrito na Tabela 4.

Tabela 4 - Caracterização da resposta ao tratamento, de acordo com as normas *cRECIST* (v1.0), do VCOG, adaptado de Nguyen et al. (2013)

Resposta Completa (RC)	Regressão completa de toda(s) a(s) massa(s) mensurável(eis) à ecografia.
Resposta Parcial (RP)	≥ 30% de diminuição na soma do(s) tamanho(s) da(s) massa(s) mensurável(eis) à ecografia e não aparecimento de novas massas, tendo como referência a soma dos diâmetros anteriores.
Doença Estável (DE)	< 30% de diminuição na soma do(s) tamanho(s) da(s) massa(s) mensurável(eis) à ecografia ou < 20% de aumento da soma do(s) tamanho(s) da(s) massa(s) mensurável(eis) à ecografia, tendo como referência a menor soma de diâmetros registada.
Doença Progressiva (DP)	≥ 20% aumento na soma do(s) diâmetro(s) do(s) tamanho(s) da(s) massa(s) mensurável(eis) à ecografia, tendo como referência a menor soma de diâmetros registada ou aparecimento de novas massas; a soma dos diâmetros tem também de demonstrar um aumento absoluto de 5mm.

Para análise estatística foi definido um intervalo de tempo, o tempo de sobrevida, TS (intervalo de tempo - em dias - entre o momento da cirurgia ou a primeira sessão de quimioterapia e a morte do indivíduo ou data do último seguimento, no caso dos animais que

ainda se encontram vivos no momento de realização deste estudo). Os TS foram utilizados para a elaboração de uma curva Kaplan-Meier.

3.2.6. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos observados foram classificados de acordo com o estabelecido pelo VCOG-CTCAE (Anexo 3). Estes efeitos foram atribuídos ao protocolo terapêutico completo, não se sabendo quais se deveram à carboplatina, ao AINE ou ao sinergismo da associação dos fármacos.

A avaliação dos efeitos secundários decorrentes da aplicação do protocolo terapêutico foi efetuada nos dias que se seguiram às sessões de quimioterapia ou no próprio dia da sessão. A identificação de sinais de toxicidade hematopoiética foi efetuada pela avaliação dos resultados do hemograma. Tanto a identificação de sinais de toxicidade GI como de toxicidade renal/genitourinária foram efetuadas após relatos elaborados pelos detentores sobre a qualidade de vida do seu animal ou durante a consulta pelo médico veterinário através de análise visual ou laboratorial.

3.3. RESULTADOS

3.3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra em estudo abrangeu dez canídeos. As características da amostra quanto à idade, peso, sexo, estado de fertilidade e raça encontram-se presentes na Tabela 5.

Tabela 5 - Características dos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para tratamento de CU

<u>Canídeo</u>	<u>Idade (anos)</u>	<u>Peso (kg)</u>	<u>Sexo</u>	<u>Estado de Fertilidade</u>	<u>Raça</u>
1	9	26	F	Castrado	<i>APT</i>
2	4	32	F	Castrado	<i>LR</i>
3	14	20	M	Inteiro	<i>Beagle</i>
4	12	14	F	Castrado	<i>SRD</i>
5	6	33	M	Castrado	<i>SRD</i>
6	12	11	F	Castrado	<i>SRD</i>
7	11	18	M	Inteiro	<i>SRD</i>
8	10	14	F	Castrado	<i>ECS</i>
9	13	5	F	Inteiro	<i>SRD</i>
10	9	7	F	Castrado	<i>WHWT</i>

F = Feminino; M = Masculino; *APT* = *American Pit Bull Terrier*; *LR* = *Labrador Retriever*; *SRD* = Sem Raça Definida; *ECS* = *English Cocker Spaniel*; *WHWT* = *West Highland White Terrier*

Na Tabela 6 apresentam-se os dados estatísticos quanto ao peso e idade dos animais, do estudo.

Tabela 6 - Dados estatísticos relativos ao peso (em kg) e à idade (em anos) dos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para tratamento de CU

	<u>Idade (anos)</u>	<u>Peso (kg)</u>
Média	10	18
Mediana + Desvio Padrão	10,50 ± 3,127	16 ± 9,775
Variação	4 - 14	5 - 33

3.3.2. CARACTERIZAÇÃO TUMORAL E ESTADIAMENTO

O tamanho do eixo maior das massas mensuráveis oscilou entre os 6,2 e os 60 mm (ver Tabela 7).

Relativamente à localização da massa tumoral nos animais do estudo, foram identificados três CU no pólo cranial (30%), dois na zona média (20%), um no pólo caudal (10%), dois no trígono (20%) e dois difusos (20%) (Tabela 7).

Dos dez animais, seis deles (60%) apresentavam-se no estadio T2N0M0; apenas um (10%) no estadio T2N1M0; dois deles (20%) no estadio T3N0M0 e o restante canídeo (10%), com pior prognóstico, no estadio T3N0M1 (Tabela 7).

Tabela 7 - Características tumorais e estadiamento dos animais submetidos à administração intravesical de carboplatina para o tratamento de CU

<u>Canídeo</u>	<u>Eixo Maior (mm)</u>	<u>Localização Tumoral</u>	<u>Estadiamento TNM</u>
1	60	Zona Média	T2N0M0
2	-	Difuso ^(a)	T2N0M0
3	20	Zona Média	T2N0M0
4	30	Pólo cranial	T2N0M0
5	25,4	Pólo cranial	T2N1M0
6	-	Trígono ^(b)	T2N0M0
7	-	Difuso ^(a)	T3N0M0
8	14	Pólo caudal	T2N0M0
9	6,2	Trígono	T3N0M0
10	9	Pólo cranial	T3N0M1

(a) = não foi possível efetuar medições devido ao carácter difuso do CU

(b) = não existe registo de medições ecográficas

Relativamente aos três canídeos que apresentavam envolvimento da uretra, um deles apresentava, ao diagnóstico, uma massa vesical no trígono que se expandiu posteriormente à uretra; outro apresentava, ao diagnóstico, um CU difuso que também afetava a uretra; já o outro animal, era portador de um CU que inicialmente se restringia ao pólo cranial e que, ao longo do estudo, progrediu até à uretra originando ainda várias metástases abdominais. Este último animal não desenvolveu resposta ao protocolo terapêutico instituído, ou seja, apresentou sempre um estado de doença progressiva.

3.3.3. CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL

Tal como mencionado anteriormente, todos os canídeos foram submetidos a cirurgia exceto um (90%). Dos canídeos submetidos a cirurgia, apenas nos canídeos 1 e 6 é que a cirurgia teve lugar após o início das sessões de quimioterapia (Tabela 8), com o intuito de cito-reduzir a massa tumoral.

O número de sessões de quimioterapia por animal variou entre 3 e 11 sessões, correspondendo a uma média de 6,7 sessões por animal (Tabela 8).

Todas as administrações foram efetuadas com recurso à utilização de uma algália excetuando no canídeo 9 em que a última sessão de quimioterapia foi efetuada com recurso à cistocentese, uma vez que a uretra se encontrava obstruída pela massa tumoral, impossibilitando a algaliação.

O AINE prescrito diferiu entre piroxicam (40%), meloxicam (30%) e firocoxib (30%), tal como expresso na Tabela 8.

Das urianálises solicitadas, apenas numa se observou bacteriúria e piúria, tendo-se efetuado uma urocultura e prescrito, amoxicilina e ácido clavulânico (AMC).

Tabela 8 - Diferenças relativas ao AINE, cirurgia e número de sessões efetuadas nos cães submetidos à administração intravesical de carboplatina para o tratamento de CU

<u>Canídeo</u>	<u>AINE</u>	<u>Cirurgia</u>	<u>Nº de Sessões</u>
1	Firocoxib	Sim ^(a)	7
2	Piroxicam	Sim	5
3	Piroxicam	Sim	5
4	Firocoxib	Sim	6
5	Meloxicam	Sim	10
6	Firocoxib	Sim ^(a)	4
7	Meloxicam	Sim	9
8	Piroxicam	Sim	11
9	Meloxicam	Não	7
10	Piroxicam	Sim	3

(a) = A cirurgia teve lugar após o início das sessões de quimioterapia

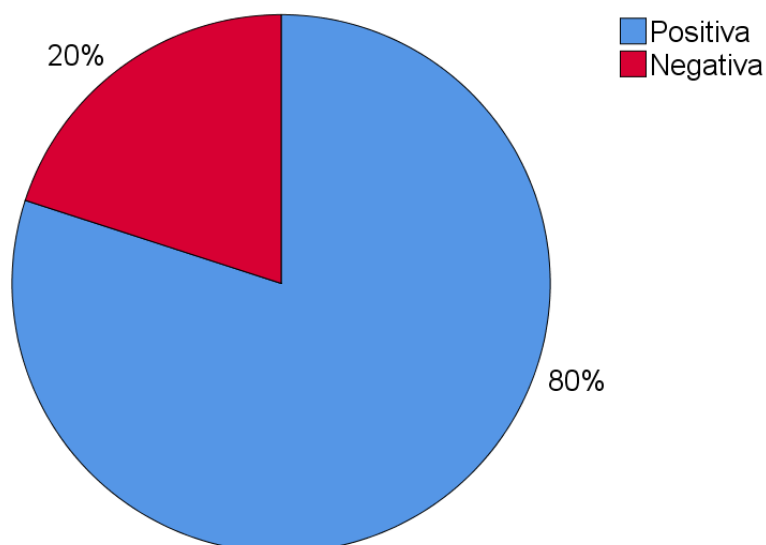
Dos dez cães integrantes do estudo, quatro (40%) apresentaram resposta completa (RC), um (10%) apresentou resposta parcial (RP), três (30%) apresentaram doença estável (DE) e dois (20%) apresentaram doença progressiva (DP) (Tabela 9). Assim, oito animais (80%) desenvolveram uma resposta biológica ao tratamento efetuado e em apenas dois não se verificou o desenvolvimento de resposta biológica (Gráfico 1). Para efeitos comparativos com estudos anteriores, a TR obtida foi de 50%, já que não se contabiliza a manutenção de doença estável.

Tabela 9 - Respostas dos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para o tratamento de CU

<u>Canídeo</u>	<u>Resposta</u>	<u>TS</u>
1	RC	252
2	RC	428
3	RC	184
4	RP	130
5	DP	358
6	RC	544
7	DE	312
8	DE	329
9	DE	256
10	DP	998

TS = Tempo de Sobrevida; RC = Resposta Completa; RP = Resposta Parcial; DP = Doença Progressiva; DE = Doença Estável

Gráfico 1 - Tipo de resposta biológica verificada após administração intravesical de carboplatina para o tratamento de canídeos com CU



O TS variou entre 130 e 998 dias, sendo que quatro dos animais (40%) morreram durante o estudo, tendo sido submetidos à eutanásia devido a complicações da doença em causa (ex. obstrução uretral/ureteral).

3.3.4. CARACTERIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

Foram observados efeitos de toxicidade hematopoiética, GI e renal/genitourinária.

Na Tabela 10 apresentam-se os efeitos adversos observados. Verifica-se que não foram identificados sinais de toxicidade grave (apenas ligeira, grau 1, e moderada, grau 2) e que nenhum dos animais teve de ser hospitalizado ou se encontrou em risco de vida. Apenas se instituiu terapêutica farmacológica nos casos de toxicidade GI (protetores gástricos e anti-eméticos).

Tabela 10 - Efeitos adversos identificados nos canídeos submetidos à administração intravesical de carboplatina para tratamento de CU

<u>Canídeo</u>	<u>Toxicidade</u>	<u>Apresentação Clínica</u>	<u>Grau</u>
1	Hematopoiética	Neutropenia	Grau 1
2	Gastrointestinal e renal/genitourinária	Diarreia e hematúria	Grau 1 e 2 (respetivamente)
3	Hematopoiética e gastrointestinal	Anemia e vômito	Grau 1 (ambas)
4	Renal/genitourinária	Hematúria	Grau 2
5	Renal/genitourinária	Hematúria	Grau 2
6	Renal/genitourinária	Hematúria	Grau 2
7	-*	-*	-*
8	Hematopoiética	Anemia	Grau 1
9	-*	-*	-*
10	-*	-*	-*

*não se observaram efeitos adversos

3.3.5. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

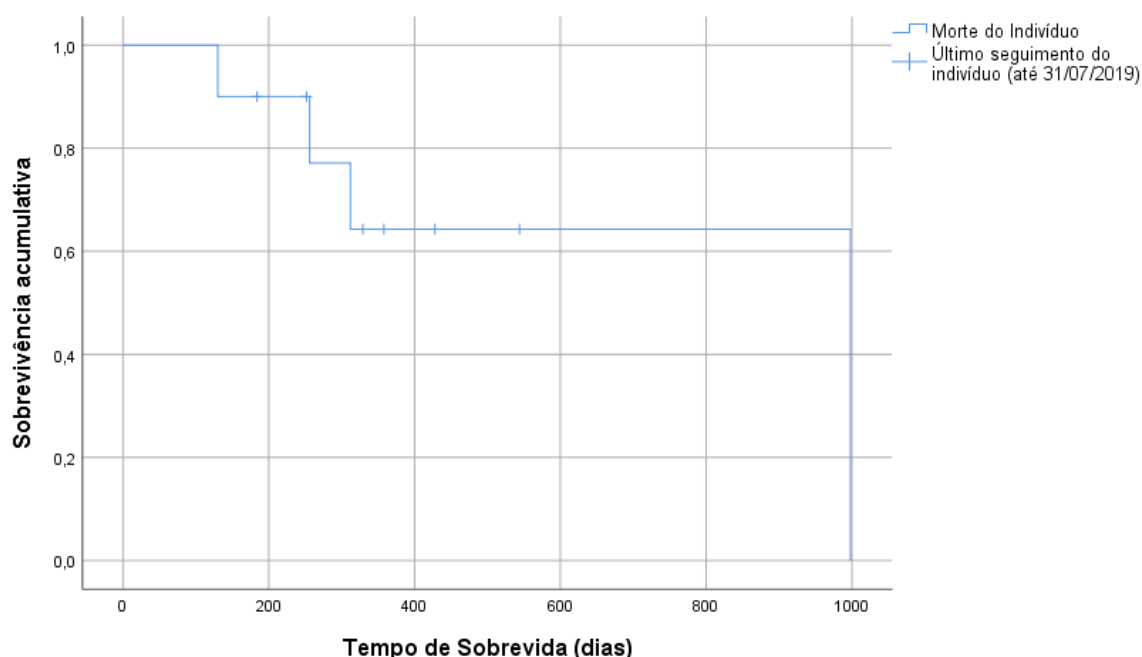
Como os vários canídeos do estudo apresentavam inúmeras e diferenciadas características, todas as tentativas de os agrupar por particularidades ou circunstâncias semelhantes resultaram em vários grupos pequenos que, uma vez mais devido à reduzida dimensão da amostra, impossibilitaram a obtenção de conclusões com validade estatística.

Por definição, o TMS corresponde ao intervalo de tempo desde a data do diagnóstico ou a data do início do tratamento (de uma enfermidade como o cancro, por exemplo) em que 50% dos indivíduos de uma amostra ainda se encontram vivos. Ou seja, se mais de 50% dos

indivíduos da amostra se encontra vivo à data de término do estudo, o tempo mediano de sobrevida não pode ser calculado.

A sobrevivência dos indivíduos deste estudo é apresentada no Gráfico 2 que ilustra uma curva de Kaplan-Meier. Assim, como 60% desses indivíduos se encontrava vivo à data de término do estudo, não foi possível determinar o tempo mediano de sobrevida desta amostra.

Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier ilustrativa da sobrevivência dos canídeos sujeitos à administração intravesical de carboplatina associada a AINE para o tratamento de CU



Da interpretação do gráfico é possível inferir que:

- No dia zero correspondeu ao primeiro dia de tratamento farmacológico ou cirúrgico;
- Aos 300 dias, 60% da amostra ainda se encontrava viva;
- À data de término deste estudo, quatro canídeos já tinham morrido e seis canídeos encontravam-se vivos;
- O animal que apresentou o menor TS é um dos que morreu durante o estudo, devido a complicações decorrentes da neoplasia. O TS deste canídeo encontrava-se entre os 100 e os 150 dias (130 dias);
- Por outro lado, o animal que apresentou o maior TS também é um dos que morreu durante o estudo. O TS deste canídeo foi cerca de 1000 dias (998 dias).

3.4. DISCUSSÃO

As limitações deste estudo prendem-se nomeadamente com a sua natureza retrospectiva, o tamanho reduzido da amostra e a dificuldade na realização do seguimento.

É de salientar que o tamanho reduzido da amostra invalidou a possibilidade de obter conclusões com significado estatístico que se referissem, por exemplo, aos fatores de risco para pior prognóstico (por exemplo, o sexo, o envolvimento da uretra pela massa tumoral, a presença de metástases ao diagnóstico, etc.).

Para além disso, o exame imagiológico por ecografia pode ser subjetivo, pois depende fortemente da interpretação e aptidão técnica de quem o realiza. Como as ecografias dos animais do estudo, incluindo as ecografias de seguimento, não foram realizadas todas pelo mesmo clínico, pelo menos num dos animais, pode ter havido interpretações subjetivas. Isto poderá ter estado na origem da obtenção de medidas tumorais diferentes que poderão ter influenciado a interpretação da resposta tumoral identificada. Todavia, como o registo ecográfico era mantido, possibilitou novas interpretações a fim de diminuir possíveis erros.

De referir que após este estudo, foi implementado, no HEVFMV, o preenchimento da ficha apresentada no Anexo 2 para que todas as medidas dos CU fossem registadas por rotina.

Devido ao facto deste estudo incidir sobre uma terapêutica médica multimodal, idealmente o estudo deveria ter incluído três grupos distintos de animais – um sobre a terapêutica exclusiva de AINE, outro sobre a terapêutica exclusiva de carboplatina administrada pela via intravesical e um terceiro grupo, como o incluído neste estudo, sobre a ação terapêutica destes dois fármacos em associação. Todavia, este estudo apresenta-se como um ponto de partida para futuras investigações no âmbito da quimioterapia por via intravesical.

Pela apreciação dos resultados obtidos, o principal aspeto a salientar é a obtenção de uma percentagem de 80% de resposta biológica (resposta completa, resposta parcial e doença estável) face ao protocolo terapêutico instituído. Contudo, este valor reduz-se para 50% se só forem contabilizadas as RC e RP identificadas (TR apresentada na maioria dos estudos anteriormente desenvolvidos). Comparando esta mesma TR (50%) com a apresentada em estudos anteriores (Tabela 4) com recurso a outros fármacos, outras vias de administração e outras posologias, é possível concluir que este protocolo apresenta uma das maiores taxas de resposta já obtidas. Ainda assim, o tamanho reduzido da amostra e o facto de 60% dos animais ainda se encontrarem vivos à data de término do estudo poderá estar na origem desta elevada TR. Ou seja, este estudo não tem em conta se os animais, que se encontram vivos e que inicialmente desenvolveram uma resposta biológica ao tratamento, não desenvolverão novas massas tumorais, conduzindo à recidiva, como acontece com a maioria dos animais diagnosticados com CU.

Limitando a comparação a estudos desenvolvidos em circunstâncias semelhantes, é possível afirmar que a TR (50%) obtida com a administração intravesical de carboplatina é superior à TR (38%) obtida com a administração intravesical de mitomicina C (Abbo et al. 2010). A TR obtida neste estudo (50%) é também superior à obtida em estudos anteriores com administração IV (38% (Boria et al. 2005) e 13% (Allstadt et al. 2015; Culp et al. 2015)) e IA - 36% - de carboplatina (Culp et al. 2015). Mais uma vez, de todos os estudos mencionados, o presente estudo é o que reúne o menor número de animais, o que poderá novamente estar na origem desta elevada TR.

Relativamente à via de administração escolhida neste estudo, é também possível tirar várias conclusões. A administração por via intravesical permite obter uma maior quantidade de quimioterápico no local do tumor (Abbo et al. 2010), assim como diminuir os efeitos adversos inerentes à administração sistémica da substância (Chen et al. 2009), uma vez que esta entra em contacto direto com a massa tumoral na bexiga e é vestigial a quantidade absorvida pelo organismo. Por outro lado, seriam necessários mais estudos para determinar a concentração sérica ou sanguínea de carboplatina após a sua administração intravesical, já que se supõe que haja alguma absorção sistémica (Abbo et al. 2010). Sabe-se que a vascularização tumoral, assim como a presença de infeção e o tamanho das massas tumorais, podem influenciar a fração de quimioterápico absorvido após administração intravesical que, quanto mais elevada, maior probabilidade tem de provocar efeitos adversos e de maior gravidade (Abbo et al. 2010).

A dose de quimioterápico administrado e o intervalo entre administrações, devem também ser estudados para uma melhor otimização do sucesso terapêutico e redução dos efeitos adversos (Abbo et al. 2010). Todavia e tal como esperado, os efeitos adversos registados neste estudo foram apenas de grau 1 e 2, ou seja, de menor intensidade que os registados anteriormente em estudos que privilegiavam a administração IV e IA, de carboplatina (Chun et al. 1997; Boria et al. 2005; Culp et al. 2015). Este facto vem reforçar a premissa de que a administração intravesical poderá ser a alternativa mais segura. Por outro lado, estudos anteriores em Medicina Humana e Veterinária (Charney et al. 2005; Abbo et al. 2010), fazem referência ao facto de os quimioterápicos apenas terem capacidade de penetrar 1-3mm na superfície tumoral, apesar da concentração de quimioterápico atingida na massa tumoral (via capilares regionais) ser sensivelmente igual à concentração de quimioterápico presente na corrente sanguínea após administração IV. Deste modo, os protocolos terapêuticos com administração intracavitária, dos quais constam os protocolos com administração intravesical, deverão apresentar um maior sucesso terapêutico se usados só no tratamento de neoplasias superficiais - neste caso CU não infiltrativos (Charney et al. 2005).

É novamente importante ressaltar que, devido à administração do quimioterápico ser concomitante à administração do AINE, não é possível atribuir exclusivamente estes sinais clínicos à substância citotóxica em questão. Todos os AINEs administrados neste estudo poderão estar na origem da ocorrência de efeitos adversos como o vômito e a diarreia (Ramsey 2017).

Relativamente à toxicidade hematopoiética, como todos os casos registados foram de grau 1, foi possível continuar com a realização das sessões de quimioterapia (Veterinary Cooperative Oncology Group 2011).

Na toxicidade renal/genitourinária não é possível aferir se os casos registados de hematúria de grau 2 se deveram ao facto da massa vesical ser extremamente vascularizada e poder, apenas por si só, originar hematúria, se a hematúria apresentada se deveu ao trauma resultante da algaliação para administração de carboplatina ou se foi efetivamente um efeito secundário da administração desta substância citotóxica. Devido ao facto de o tumor ser extremamente exfoliativo, o trauma apresenta-se como a causa mais provável desta hematúria. Todavia, existe um relato de um canídeo *Labrador Retriever* ter desenvolvido uma cistite hemorrágica, secundária à administração IV de carboplatina (MacDonald and Dickinson 2014). Este efeito adverso já se encontrava descrito em Medicina Humana, mas nunca tinha sido observado em canídeos. A citologia vesical deste canídeo não foi conclusiva e não foram efetuados novos exames, uma vez que ao descontinuar o tratamento com carboplatina e ao instituir o tratamento com doxorubicina, concomitantemente com a toma de meloxicam PO, o canídeo deixou aparentemente de apresentar sinais de cistite. MacDonald e Dickinson acreditam que os compostos metálicos, como a carboplatina e a cisplatina, têm a capacidade de afetar o epitélio de transição da bexiga, causando descamação e hemorragia (MacDonald e Dickinson 2014). Uma vez que apenas este caso foi relatado e existe toda uma especulação em seu redor, esta possibilidade não se deverá opor à instituição deste protocolo terapêutico, a não ser que mais casos sejam reportados.

Tal como mencionado anteriormente, o AINE prescrito em associação com a carboplatina foi diferente de animal para animal e variou entre o piroxicam, o firocoxib e o meloxicam.

Para uma análise estatística mais pormenorizada, a prescrição do AINE deveria ter sido mais homogénea, já que cada um destes AINEs apresenta uma atividade distinta em relação à sua inibição das isoenzimas COX-1 e COX-2, apesar de serem inibidores preferenciais ou seletivos da COX-2.

Tanto o piroxicam como o firocoxib já tinham sido utilizados no tratamento de canídeos com CU e existem estudos que avaliam a sua eficácia. Contudo, o meloxicam, apesar de também já ter sido utilizado no tratamento de canídeos com CU (Culp et al. 2015), não existem estudos que avaliem a sua atividade anti-tumoral em canídeos com CU.

O meloxicam e o piroxicam são ambos derivados dos ácidos enólicos, mas o piroxicam é um inibidor não específico das enzimas COX ao invés do meloxicam que é um inibidor preferencial das COX-2 (Ramsey 2017). Esta ligeira diferença poderá influenciar o resultado terapêutico, já que se sabe que os CU expressam recetores das COX-2 (Khan et al. 2000) e, utilizando um inibidor preferencial destas isoenzimas, diminui-se ao mesmo tempo a inibição das COX-1, responsável pela manifestação de sinais de toxicidade GI através da diminuição da produção de prostaglandinas presentes ao longo do trato digestivo.

O firocoxib insere-se no grupo dos inibidores seletivos das COX-2, o que direciona ainda mais a sua ação terapêutica e diminui por sua vez os efeitos adversos.

Pelas razões supramencionadas, são necessários estudos que permitam avaliar a eficácia dos vários AINEs no tratamento de CU, a fim de perceber qual deles apresenta uma maior atividade anti-tumoral por si só ou um maior poder de potenciar a ação dos quimioterápicos, atuando como composto sinérgico.

Como em todos os protocolos terapêuticos existentes para o tratamento de neoplasias, além da ocorrência de toxicidade, poderão existir outros riscos que talvez não tenham sido identificados devido ao tamanho reduzido da amostra em estudo.

A cateterização vesical em canídeos com CU acarreta um risco acrescido de perfuração vesical por fragilidade da parede pela invasão tumoral. A mesma deverá ser sempre realizada por clínicos experientes, assim como com toda a cautela que a técnica acarreta. Caso a mesma se verifique, o animal deverá ser prontamente submetido a cirurgia, de modo a evitar o desenvolvimento de peritonite ou outra complicação eventualmente mortal.

Outro risco, sobre o qual também são necessários estudos, prende-se com a contaminação ambiental provocada pela urina contaminada com resíduos de quimioterápico e expelida por estes canídeos em espaços públicos. Idealmente, os mesmos deveriam ficar 24h em internamento hospitalar. Não sendo exequível (essencialmente devido ao fator monetário), são dirigidas diretrizes aos titulares destes animais para que os mesmos não urinem no exterior durante o período que se segue às sessões de quimioterapia, a fim de diminuir a contaminação ambiental.

3.5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo corroboram a premissa de que o protocolo terapêutico está relacionado com uma diminuição dos efeitos adversos inerentes aos protocolos citotóxicos instituídos no tratamento de CU restrito à bexiga. A interrupção do protocolo terapêutico ou a hospitalização dos canídeos submetidos a estes protocolos encontra-se frequentemente descrita. Contudo, serão necessários outros estudos prospetivos que permitam avaliar a quantidade de carboplatina que é absorvida sistemicamente aquando

da sua administração intravesical, visto que seria interessante averiguar qual a dose máxima de carboplatina que é possível administrar pela via intravesical sem causar efeitos adversos no organismo.

Este estudo obteve melhores resultados do que outros estudos que usaram outros quimioterápicos diferentes da carboplatina, administrados pela via intravesical.

A ecografia, método utilizado para avaliação da resposta tumoral ao protocolo instituído, apresenta como limitação principal o facto de a bexiga necessitar de estar repleta (ou com igual quantidade de fluídos em todas as avaliações). Para além desta limitação, a análise da resposta tumoral dependeu fortemente do operador e da sua perícia clínica, o que também pode ter conduzido a erros de medição. Idealmente, estudos recorrendo a outros métodos de avaliação da resposta tumoral (como por exemplo, a TAC) seriam mais precisos.

O pequeno número de indivíduos incluídos no estudo e a perda de seguimento por término do mesmo impossibilitou uma análise estatística detalhada, o que também não beneficiou a validação do protocolo como opção viável no tratamento de canídeos com CU. Os animais incluídos no estudo deveriam continuar a ser seguidos, a fim da data da sua morte ser conhecida e ser possível calcular o tempo mediano de sobrevida. Contudo, a identificação de quatro respostas completas e uma resposta parcial revela uma excelente TR quando comparada com a TR identificada em protocolos de estudos anteriormente realizados, sejam eles por administração sistémica (IA ou IV) ou intravesical.

Sendo os canídeos um modelo clínico relevante para Medicina Humana, e como nesta a quimioterapia por via intravesical já é bastante aplicada, prevê-se que no futuro também o seja em canídeos.

Esperou-se com este estudo cativar a atenção científica para que esta opção terapêutica possa ser cada vez mais estudada e aplicada na prática clínica com eficácia terapêutica e com risco negligenciável.

4. BIBLIOGRAFIA

- Abbo AH, Jones DR, Masters AR, Stewart JC, Fourez L, Knapp DW. 2010. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in dogs with localized transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med.* 24(5):1124–1130. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0569.x.
- Allstadt SD, Rodriguez Jr CO, Boostrom B, Rebhun RB, Skorupski KA. 2015. Randomized Phase III Trial of Piroxicam in Combination with Mitoxantrone or Carboplatin for First-Line Treatment of Urogenital Tract Transitional Cell Carcinoma in Dogs. *J Vet Intern Med.* 29(1):261–267. doi:10.1111/jvim.12533.
- Arnold EJ, Childress MO, Fourez LM, Tan KM, Stewart JC, Bonney PL, Knapp DW. 2011. Clinical Trial of Vinblastine in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med.* 25(6):1385–1390. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00796.x.
- Bertino JR. 2002. *Encyclopedia of Cancer*. Second Edi.
- Blackburn AL, Berent AC, Weisse CW, Brown DC. 2013. Evaluation of outcome following urethral stent placement for the treatment of obstructive carcinoma of the urethra in dogs: 42 cases (2004–2008). *J Am Vet Med Assoc.* 242(1):59–68. doi:10.2460/javma.242.1.59.
- Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, Widmer WR, Mutsaers AJ, Adams LG, Snyder PW, DiBernardi L, de Gortari AE, Bonney PL, et al. 2005. Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Vet Comp Oncol.* 3(2):73–80. doi:10.1111/j.1476-5810.2005.00070.x.
- Boston S, Singh A. 2014. Total Cystectomy for Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urethra and Bladder Trigone in a Dog. *Vet Surg.* 43:294–300. doi:10.1111/j.1532-950X.2013.12104.x.
- Boulikas T, Pantos A, Bellis E, Christofis P. 2007. Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms.
- Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE, Rebhun RB, Rodriguez Jr CO, Skorupski KA. 2015. Bacterial Urinary Tract Infections Associated with Transitional Cell Carcinoma in Dogs. *J Vet Intern Med.* 29(3):828–833. doi:10.1111/jvim.12578.
- Charney SC, Bergman PJ, McKnight JA, Farrelly J, Novosad CA, Leibman NF, Camps-Palau MA. 2005. Evaluation of intracavitary mitoxantrone and carboplatin for treatment of carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma, with or without malignant effusions: A retrospective analysis of 12 cases (1997-2002). *Vet Comp Oncol.* 3(4):171–181. doi:10.1111/j.1476-5810.2005.00075.x.
- Chen C, Wang W, Zhou H, Huang J, Liu P, Song T, Sun M. 2009. Pharmacokinetic Comparison Between Systemic and Local Chemotherapy by Carboplatin in Dogs. *Reprod Sci.* 16(11):1097–1102. doi:10.1177/1933719109341999.
- Childress MO, Adams LG, Ramos-Vara JA, Freeman LJ, He S, Constable, Peter D. Knapp DW. 2011. Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003–2008). *J Am Vet Med Assoc.* 239(3):350–356. doi:10.2460/javma.239.3.350.
- Choy K, Fidel J. 2016. Tolerability and tumor response of a novel low-dose palliative radiation therapy protocol in dogs with transitional cell carcinoma of the bladder and urethra. *Vet Radiol Ultrasound.* 57(3):341–351. doi:10.1111/vru.12339.
- Chun R, Knapp DW, Widmer WR, DeNicola DB, Glickman NW, Kuczek T, Degortari A, Han CM. 1997. Phase II Clinical Trial of Carboplatin in Canine Transitional Cell Carcinoma

- of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med.* 11:279–283. doi:10.1001/jama.1974.03230500059033.
- Culp WTN, Weisse C, Berent AC, Reetz JA, Krick EL, Jackson DE, Kass PH, Clifford CA, Sorenmo KU. 2015. Early Tumor Response to Intraarterial or Intravenous Administration of Carboplatin to Treat Naturally Occurring Lower Urinary Tract Carcinoma in Dogs. *J Vet Intern Med.* 29(3):900–907. doi:10.1111/jvim.12594.
- Dean J. C, Eric C. L. 2012. Palliative ultrasound-guided endoscopic diode laser ablation of transitional cell carcinomas of the lower urinary tract in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 240(1):51–60. doi:10.2460/javma.240.1.51.
- Dhawan D, Craig BA, Cheng L, Snyder PW, Mohammed SI, Stewart JC, Zheng R, Loman RA, Foster RS, Knapp DW. 2010. Effects of short-term celecoxib treatment in patients with invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Cancer Ther.* 9(5):1371–1377. doi:10.1158/1535-7163.MCT-10-0049.
- Dhawan D, Ramos-vara JA, Naughton JF, Cheng L, Low PS, Rothenbuhler R, Leamon CP, Parker N, Klein PJ, Vlahov IR, et al. 2013. Targeting Folate Receptors to Treat Invasive Urinary Bladder Cancer. *Cancer Res.* 73:875–84.
- Fulkerson CM, Knapp DW. 2015. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *Vet J.* 205(2):217–225. doi:10.1016/j.tvjl.2015.01.017.
- Fulkerson CM, Knapp DW. 2019. Tumors of the Urinary System. In: Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Inc. p. 645–656.
- Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH. 2004. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 224(8):1290–1297. doi:10.2460/javma.2004.224.1290.
- Glickman LT, Schofer FS, McKee LJ, Reif JS, Goldschmidt MH. 1989. Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. *J Toxicol Environ Health.* 28(4):407–414. doi:10.1080/15287398909531360.
- Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, Bonney PL, Knapp DW. 2007. Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc.* 231(7):1056–1060.
- Hahn NM, Bonney PL, Dhawan D, Jones DR, Balch C, Guo Z, Hartman-Frey C, Fang F, Parker HG, Kwon EM, et al. 2012. Subcutaneous 5-Azacitidine Treatment of Naturally Occurring Canine Urothelial Carcinoma: A Novel Epigenetic Approach to Human Urothelial Carcinoma Drug Development. *J Urol.* 187(1):302–309. doi:10.1016/j.juro.2011.09.010.
- Hanazono K, Fukumoto S, Endo Y, Ueno H, Kadosawa T, Uchide T. 2014. Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 55(1):79–84. doi:10.1111/vru.12085.
- Hayes HM. 1976. Canine Bladder Cancer: Epidemiologic Features. *Am J Epidemiol.* 104(6):673–677. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112346.
- Henry CJ. 2003. Management of transitional cell carcinoma. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 33(3):597–613. doi:10.1016/S0195-5616(03)00032-9.
- Henry CJ. 2007. Transitional Cell Carcinoma. *World Small Anim Vet Assoc World Congr Proc.* [accessed 2019 Mar 25]. <https://www.vin.com/doc/?id=3860788> (<https://www.vin.com/doc/?id=3860788>).
- Henry CJ, Flesner BK, Bechtel SA, Bryan JN, Tate DJ, Selting KA, Lattimer JC, Bryan ME,

- Grubb L, Hausheer F. 2018. Clinical Evaluation of Tavocept to Decrease Diuresis Time and Volume in Dogs with Bladder Cancer Receiving Cisplatin. *J Vet Intern Med.* 32(1):370–376. doi:10.1111/jvim.14848.
- Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, Straw RC, Dernell WS, Madewell BR, Jorgensen L, et al. 2003. Clinical Evaluation of Mitoxantrone and Piroxicam in a Canine Model of Human Invasive Urinary Bladder Carcinoma. *Am Assoc Cancer Res.* 9:906–911.
- Henry CJ, Tyler JW, McEntee MC, Stokol T, Rogers KS, Chun R, Garrett LD, McCaw DL, Higginbotham ML, Flessland KA, et al. 2003. Evaluation of a bladder tumor antigen test as a screening test for transitional cell carcinoma of the lower urinary tract in dogs. *Am J Vet Res.* 64(8):1017–1020. doi:10.2460/ajvr.2003.64.1017.
- Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, Rohleder JJ, Bonney PL, Ramos-Vara JA, Knapp DW. 2013. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 242(4):499–506. doi:10.2460/javma.242.4.499.
- Khan KNM, Knapp DW, Denicola DB, Harris RK. 2000. Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *Am J Vet Res.* 61(5):478–481.
- Knapp DW, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. 2000. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 5(2):47–59. doi:10.1016/s1078-1439(99)00006-x.
- Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, DeNicola DB, Adams LG, Kuczek T, Bonney PL, DeGortari AE, Han C, Glickman LT. 2000. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 46(3):221–226. doi:10.1007/s002800000147.
- Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, Tan KM, Moore GE, Ramos-Vara JA, Lucroy MD, Greenberg CB, Greene SN, Abbo AH, et al. 2013. Randomized Trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin/Firocoxib in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med.* 27(1):126–133. doi:10.1111/jvim.12013.
- Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, Dhawan D, Bonney PL, Young KE. 2014. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *ILAR J.* 55(1):100–118. doi:10.1093/ilar/ilu018.
- Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TCK. 1992. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 29(3):214–218. doi:10.1007/BF00686255.
- Knapp DW, Richardson RC, Chan TCK, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T. 1994. Piroxicam Therapy in 34 Dogs With Transitional Cell Carcinoma. *J Vet Intern Med.* 8(4):273–278.
- Lamb CR, Trower ND, Gregory SP. 1996. Ultrasound-Guided Catheter Biopsy of the Lower Urinary Tract: Technique and Results in 12 Dogs. *J Small Anim Pract.* 37:413–416.
- Lokich J, Anderson N. 1998. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. *Ann Oncol.* 9(1):13–21.
- Lu Z, Yeh TK, Wang J, Chen L, Lyness G, Xin Y, Wientjes MG, Bergdall V, Couto G, Alvarez-Berger F, et al. 2011. Paclitaxel gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. *J Urol.* 185(4):1478–1483. doi:10.1016/j.juro.2010.11.091.

- Lucroy MD, Ridgway TD, Peavy GM, Krasieva TB, Higbee RG, Campbell GA, Blaik MA. 2003. Preclinical evaluation of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for canine transitional cell carcinoma. *Vet Comp Oncol.* 1(2):76–85. doi:10.1046/j.1476-5829.2003.00010.x.
- MacDonald V, Dickinson R. 2014. Hemorrhagic Cystitis in a Dog Receiving Carboplatin. *J Am Anim Hosp Assoc.* 50(1):67–70. doi:10.5326/jaaha-ms-5965.
- Manohar S, Leung N. 2017. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol.* 31(1):15–25. doi:10.1007/s40620-017-0392-z.
- Marconato L, Zini E, Lindner D, Suslak-Brown L, Nelson V, Jeglum AK. 2011. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc.* 238(8):1004–1010. doi:10.2460/javma.238.8.1004.
- Marvel SJ, Séguin B, Dailey DD, Thamm DH. 2017. Clinical outcome of partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the canine bladder. *Vet Comp Oncol.* 15(4):1417–1427. doi:10.1111/vco.12286.
- McMillan SK, Boria P, Moore GE, Widmer WR, Bonney PL, Knapp DW. 2011. Antitumor effects of deraxocib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc.* 239(8):1084–1089. doi:10.1136/bmj.1.547.668.
- McMillan SK, Knapp DW, Ramos-Vara JA, Bonney PL, Adams LG. 2012. Outcome of urethral stent placement for management of urethral obstruction secondary to transitional cell carcinoma in dogs: 19 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 241(12):1627–1632.
- Meuten DJ. 2017. *Tumors in Domestic Animals.* Fifth Edit. Wiley Blackwell.
- Mohammed SI, Craig BA, Mutsaers AJ, Glickman NW, Snyder PW, DeGortari AE, Schlittler DL, Coffman KT, Bonney PL, Knapp DW. 2003. Effects of the Cyclooxygenase Inhibitor, Piroxicam, in Combination with Chemotherapy on Tumor Response, Apoptosis, and Angiogenesis in a Canine Model of Human Invasive Urinary Bladder Cancer. *Am Assoc Cancer Res.* 2:183–188.
- Mohammed SI, Dhawan D, Abraham S, Snyder PW, Waters DJ, Craig BA, Lu M, Wu L, Zheng R, Stewart J, et al. 2006. Cyclooxygenase inhibitors in urinary bladder cancer: In vitro and in vivo effects. *Mol Cancer Ther.* 5(2):329–336. doi:10.1158/1535-7163.MCT-05-0117.
- Moore AS, Cardona A, Shapiro W, Madewell BR. 1990. Cisplatin (cisdiamminedichloroplatinum) for Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder or Urethra: A Retrospective Study of 15 Dogs. *J Vet Intern Med.* 4:148–152.
- Murphy S, Gutiérrez A, Lawrence J, Bjorling D, Mackie T, Forrest L. 2008. Laparoscopically implanted tissue expander radiotherapy in canine transitional cell carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 49(4):400–405. doi:10.1111/j.1740-8261.2008.00389.x.
- Mutsaers AJ, Widmer WR, Knapp DW. 2003. Canine Transitional Cell Carcinoma. *J Vet Intern Med.* 17(2):136–144. doi:10.1892/0891-6640(2003)017<0136:CTCC>2.3.CO;2.
- Naughton JF, Widmer WR, Constable PD, Knapp DW. 2012. Accuracy of three-dimensional and two-dimensional ultrasonography for measurement of tumor volume in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Vet Res.* 73(12):1919–1924. doi:10.2460/ajvr.73.12.1919.
- Nguyen SM, Thamm DH, Vail DM, London CA. 2013. Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): A Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus

- document. *Vet Comp Oncol.* 13(3):176–183. doi:10.1111/vco.12032.
- Nolan MW, Gieger TL, Vaden SL. 2015. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: Important challenges to consider. *Vet J.* 205(2):126–127. doi:10.1016/j.tvjl.2015.03.022.
- Norris AM, Laing EJ, Valli VEO, Withrow SJ, Macy DW, Ogilvie GK, Tomlinson J, McCaw D, Pidgeon G, Jacobs RM. 1992. Canine Bladder and Urethral Tumors: A Retrospective Study of 115 Cases (1980-1985). *J Vet Intern Med.* 6:145–153.
- Nyland TG, Wallack ST, Wisner ER. 2002. Needle-Tract Implantation Following US-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder, Urethra and Prostate. *Vet Radiol Ultrasound.* 43(1):50–53.
- Owen LN. 1980. *Classification of Tumours in Domestic Animals.* First. Geneva.
- Patrick DJ, Fitzgerald SD, Sesterhenn IA, Davis CJ, Kiupel M. 2006. Classification of Canine Urinary Bladder Urothelial Tumours Based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification. *J Comp Pathol.* 135(4):190–199. doi:10.1016/j.jcpa.2006.07.002.
- Poirier VJ, Forrest LJ, Adams WM, Vail DM. 2004. Piroxicam, Mitoxantrone and Coarse Fraction Radiotherapy of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder in 10 Dogs : A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc.* 40:131–136.
- Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH, Glickman LT. 2005. Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 227(1):94–100. doi:10.2460/javma.2005.227.94.
- Raghavan M, Knapp DW, Dawson MH, Bonney PL, Glickman LT. 2004. Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 225(3):389–394. doi:10.2460/javma.2004.225.389.
- Ramsey I. 2017. *Small Animal Formulary - Part A: Canine and Feline.* 9th ed. Quedgeley, Gloucester: BSAVA - British Small Animal Veterinary Association.
- Reed LT, Knapp DW, Miller MA. 2013. Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma in 12 dogs. *Vet Pathol.* 50(4):676–681. doi:10.1177/0300985812465326.
- Robat C, Burton J, Thamm D, Vail D. 2013. Retrospective evaluation of doxorubicin – piroxicam combination for the treatment of transitional cell carcinoma in dogs. *J Small Anim Pract.* 54:67–74. doi:10.1111/jsap.12009.
- Rocha TA, Mauldin GN, Patnaik AK, Bergman PJ. 2000. Prognostic Factors in Dogs with Urinary Bladder Carcinoma. *J Vet Intern Med.* 14(5):486–490. doi:10.1111/j.1939-1676.2000.tb02263.x.
- Saulnier-Troff FG, Busoni V, Hamaide A. 2008. A technique for resection of invasive tumors involving the trigone area of the bladder in dogs: Preliminary results in two dogs. *Vet Surg.* 37(5):427–437. doi:10.1111/j.1532-950X.2008.00406.x.
- Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, Leach TN, Tan KM, Abbo AH, de Gortari AE, Bonney PL, Knapp DW. 2013. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 242(11):1534–1538. doi:10.2460/javma.242.11.1534.
- Stone EA, George TF, Gilson SD, Page RL. 1996. Partial cystectomy for urinary bladder neoplasia : surgical technique and outcome in 11 dogs. *J Small Anim Pract.* 37:480–485.

- Stone EA, Withrow SJ, Page RL, Schwarz PD, Wheeler SL, III HBS. 1988. Ureterocolonic Anastomosis in Ten Dogs with Transitional Cell Carcinoma. *Vet Surg.* 17(3):147–153. doi:10.1111/j.1532-950X.1988.tb00293.x.
- Upton ML, Tangner CH, Payton ME. 2006. Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 228(4):549–552. doi:10.2460/javma.228.4.549.
- Valli VE, Norris A, Jacobs RM, Laing E, Withrow S, Macy D, Tomlinson J, McCaw D, Ogilvie GK, Pidgeon G, et al. 1995. Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. *J Comp Pathol.* 113(2):113–130. doi:10.1016/S0021-9975(05)80027-1.
- Veterinary Cooperative Oncology Group. 2011. Veterinary cooperative oncology group - common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. *Vet Comp Oncol.* 14(4):417–446.
- White RN, Gregory SP. 1996. Vaginourethroplasty for Treatment of Urethral Obstruction in the Bitch. *Vet Surg.* 25:503–510.
- Withrow SJ, Gillette EL, Hoopes PJ, McCHesney SL. 1989. Intraoperative Irradiation of 16 Spontaneously Occurring Canine Neoplasms. *Vet Surg.* 18(1):7–11. doi:10.1111/j.1532-950X.1989.tb01035.x.

5. ANEXO 1 - Protocolos de quimioterapia utilizados no tratamento de canídeos com CU, adaptado de Henry (2007), Fulkerson e Knapp (2019)

PROTOCOLO	AMOSTRA	TIPO	TR	TMS	COMENTÁRIOS	AUTOR	ANO
Cisplatina 50mg/m² q4sem	12	R	20%	180	A amostra inicial de 15 canídeos, mas 3 foram retirados do estudo por toxicidade aguda	Moore	1990
Piroxicam	34	P	18%	181	Toxicidade GI 17%	Knapp	1994
Doxorrubicina + ciclofosfamida	11	R		259		Helfand*	1994
Cisplatina 60mg/m² q3sem	18	P	16%	130		Chun*	1996
Carboplatina 300mg/m² q3sem	12	P	0%	132	Seguimento de 12 em 14; 2 submetidos à eutanásia; 10 receberam terapêuticas adicionais	Chun	1997
Cisplatina 60mg/m² q3sem + piroxicam	14	P	71%	246	Toxicidade renal em 12 canídeos	Knapp	2000
Cisplatina 60mg/m² q3sem e depois piroxicam	8		0%, com piroxicam 25%	309	Nenhum dos canídeos respondeu à cisplatina, mas 2 deles responderam ao piroxicam		
Mitoxantrona 5mg/m² q21d + piroxicam	48	P	35%	291	Seguimento de 48 em 55 canídeos 1 RC ao protocolo	Henry	2003
Radiação 5,75 cGy q1sem 6x + mitoxantrona 5mg/m² q21d + piroxicam	10	P	20%	326	90% experienciaram uma melhoria nos sinais clínicos	Poirier	2004
Carboplatina 300mg/m² q3sem + piroxicam	29	P	38%	161	Seguimento de 29 em 31 canídeos; Toxicidade hematopoiética e GI reportada	Boria	2005
Laser de CO ₂ + mitoxantrona 5mg/m² q21d + piroxicam	8	P	100%	299	290 dias a contar da 1ª sessão de quimioterapia; TR de 100% (todos fizeram cirurgia)	Upton	2006
Cisplatina 40mg/m² - 50mg/m² q21d + piroxicam	14	P	7%	307	Toxicidade renal e GI em 12; Protocolo descontinuado em 10	Green	2007
Mitomomicina C intravesical 600µg/ml 1h/dia, 2 dias consecutivos	13	P	38%	223	4 canídeos receberam outras terapêuticas	Abbo	2010
Gencitabina 800mg/m² q1sem + piroxicam	38	P	26%	230	2 RC ao protocolo	Marconato	2011

Deracoxib 3mg/kg	24	P	17%	323	Seguimento de 24 em 26 canídeos	McMillan	2011
Vimblastina 3mg/m² q2sem	28	P	36%	147	61% necessitou de diminuir a dose	Arnold	2011
5 - azacitadina 0,1 - 0,3mg/kg SC	18	P	22%	-	Seguimento de 18 em 19 canídeos	Hahn	2013
Cisplatina 60mg/m² q21d	15	P	13%	338		Knapp	2013
Firocoxib 5mg/kg	15		20%	152			
Cisplatina 60mg/m² q21d + firocoxib 5mg/kg	14		57%	179			
Doxorrubicina 30mg/m² (25mg/m² se < 15kg) q21d + piroxicam	23	R	9%	168	De 34 canídeos, apenas 23 apresentavam massas mensuráveis	Robat	2013
Clorambucil 4mg/m² PO q24h	30	P	3%	221	Seguimento de 30 em 31 canídeos;	Schrempp	2013
Vimblastina folato-conjugada 0, 2 - 0,27mg/kg q1sem	9	-	56%	115	Seguimento de 9 em 10 canídeos Toxicidade GI e neutropenia levaram a redução da dose	Dhawan	2013
Piroxicam	76	R	21%	244	Seguimento de 76 em 94 canídeos; 34 canídeos são os do estudo da mesma autora de 1994 2 RC ao protocolo	Knapp	2014
Mitoxantrona 5mg/m² q21d + piroxicam	26	P	8%	247	40% desenvolveu neutropenia	Allstadt	2015
Carboplatina 300mg/m² q3sem + piroxicam	24		13%	263	26% desenvolveram sinais de toxicidade GI		
Carboplatina IV	15	R	13%	-		Culp	2015
Carboplatina IA	11		36%				
Vimblastina 1,6mg/m² q2sem + toceranib 2,5-2,75 mg/kg 2^{as}, 4^{as} e 6^{as}	10	R	20%	-		Rippy	2016
(Cisplatina 60mg/m² + Tavocept 18,4 g/m²) q3sem + Piroxicam	11	P	27%	253	Seguimento de 11 em 14 canídeos	Henry	2018

R = Retrospectivo; P = Prospetivo; TR = Taxa de Resposta (RC e RP); TMS = Tempo Mediano de Sobrevida

*artigos citados em Henry (2007)

A dose de piroxicam encontra-se ausente pelo facto de ser igual em todos os estudos (0,3mg/kg SID PO)

Quando não explicitamente expresso, a via de administração utilizada é a IV

6. ANEXO 2 - Ficha de medição tumoral, transcrito de Nguyen et al. (2013)

Appendix: Tumor measurement

Animal ID: _____ Name: _____ Date: _____
(Case #) (DDMMYY)

Tumor Measurement

Visit: Week 1 ☐, Week 2 ☐, Week 3 ☐, Week 4 ☐, Week 5 ☐, Week ____ ☐ Unscheduled (DAY ____) ☐

Response Assessment Record: Tumor measurements using the longest diameter.

Tumor Location	Pre-enrollment Size	Day of Visit Size	% Difference of Sums ¹
SUM:			

¹ % Difference of Sums = (Current sum – baseline sum) / (baseline sum) X 100.

Overall Response Based on Tumor Measurements	Date Assessed (DDMMYY)	Initials /Date (DDMMYY)
CR <input type="checkbox"/> (completely gone)		
PR <input type="checkbox"/> (≥ 30% decrease)		
PD <input type="checkbox"/> (≥ 20% increase)		
SD <input type="checkbox"/> (% diff. between -30% to +20%)		

☐ Not Done

Comments:

Examined by: _____ Date: _____
(Examining Veterinarian) (DDMMYY)

Recorded by: _____ Date: _____
(if different than examined by) (DDMMYY)

Confidential

7. ANEXO 3 - Efeitos adversos secundários à quimioterapia registrados ao longo deste estudo, adaptado do VCOG – CTCAE (v 1.1) (2011)

		Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Toxicidade Hematopoiética	Neutrófilos (neutropênia)	1500 células/μL ao LMN	1000-1499 células/μL	500-999 células/μL	<500 células/μL	Morte
	Hematócrito (anemia)	30% ao LMN (+/- 37)	20% a 30%	15 a <20%	<15%	Morte
Toxicidade Gastrointestinal	Vômitos	< 3 episódios em 24h; intervenção médica não indicada	3–10 episódios em 24h; <5 episódios/dia em ≤48h; fluidoterapia parenteral (IV ou SC) indicada se ≤48h; medicação indicada	Episódios múltiplos em >48h e fluídos IV ou NPP/NPT indicada de >48h	Risco de vida (ex. colapso hemodinâmico)	Morte
	Anorexia	Persuasão ou mudanças na dieta são necessárias para manter o apetite	Alteração na quantidade de alimentos ingerida (< 3 dias), sem perda de peso significativa	>3 dias de duração; associada a perda de peso significativa (≥10%) ou má nutrição; fluidoterapia IV, alimentação por tubo ou alimentação forçada indicadas	Risco de vida; NPT indicada; > 5 dias de duração	Morte
	Diarreia	Aumento até 2 episódios por dia acima do valor normal	> 3 a 6 episódios por dia acima do valor normal; medicação indicada; fluidoterapia (IV ou SC) indicada ≤48h; não interfere com as atividades do dia-a-dia	> 6 episódios por dia acima do valor normal; incontinência > 48h; fluidoterapia IV > 48h; hospitalização; interferência com as atividades diárias	Risco de vida (ex. colapso hemodinâmico)	Morte
Toxicidade Renal/Genitourinária	Cistite (hematúria incluída)	Assintomática; Hematúria microscópica; não requer descontinuação da terapêutica	Polaquiúria com disúria; Hematúria macroscópica transitória; não requer descontinuação da terapêutica	Transfusão indicada; medicação analgésica e anti-espasmódica; irrigação vesical indicada; requer descontinuação da terapêutica	Hemorragia exuberante; intervenção não-eletiva indicada	Morte

NPT = Nutrição Parenteral Total; NPP = Nutrição Parenteral Parcial